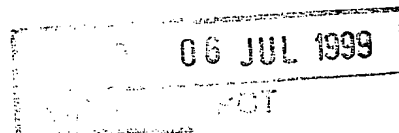


**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Bescheinigung**

EP 99 / 3451

Das Forschungszentrum Borstel Zentrum für Medizin und Biowissenschaften in  
Borstel/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von proliferierenden  
Zellen"

am 22. Mai 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-  
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbol  
C 07 H, C 12 N und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 29. April 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Joost

Aktenzeichen: 198 22 954.2

**UEXKÜLL & STOLBERG**

PATENTANWÄLTE

BESELERSTRASSE 4  
D - 22607 HAMBURG

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS  
EUROPEAN TRADEMARK ATTORNEYS

DR. ULRICH GRAF STOLBERG (- 1998)  
DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE  
DIPL.-ING. ARNULF HUBER  
DR. ALLARD von KAMEKE  
DIPL.-BIOL. INGEBORG VOELKER  
DR. PETER FRANCK  
DR. GEORG BOTH  
DR. ULRICH-MARIA GROSS  
DR. HELMUT von HEESCH  
DR. JOHANNES AHME  
DR. HEINZ-PETER MUTH  
DIPL.-ING. LARS MANKE  
DR. MARTIN WEBER

Forschungszentrum Borstel  
Parkallee 1 - 40

23845 Borstel

(P 47646 HPM/wo  
Mai 1998

Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von  
proliferierenden Zellen

Die Erfindung betrifft Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die sich zur Therapie von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen.

Als Antisense-Oligonukleotide werden Nukleinsäurefragmente bezeichnet, deren Sequenz komplementär zum kodierenden oder "Sense"-Strang der DNA oder einer Messenger-RNA (mRNA) ist und die somit in der Lage sind, spezifisch an diese komplementären Zielsequenzen zu binden (hybridisieren). Hierdurch ist eine selektive Beeinflussung zellulärer Prozesse möglich. Antisense-Oligonukleotide haben als Werkzeuge in der Forschung sowie als potentielle Mittel zur antiviralen und Tumorthherapie Interesse gefunden (E. Uhlmann, A. Peyman, Chemical Reviews, 90 (1990) 544-584; S. Agrawal, TIBTECH 10 (1992) 152-158) und haben zum Teil bereits das Stadium der klinischen Forschung erreicht (M.D. Matteucci, R.W. Wagner, Nature 384 (1996) 20-22).

Ki-67 ist ein zelluläres Protein, das in allen aktiven Phasen des Zellzyklus ( $G_1$ , S,  $G_2$  und Mitose) nicht aber während der

Ruhephase ( $G_0$ ) produziert wird. Die Ruhe- oder  $G_0$ -Phase beschreibt den Zustand, in dem die Teilungsaktivität der Zelle ruht, d.h. die Zellen die aktiven Phasen des Zellzyklusses verlassen haben und sich nicht teilen. Ki-67 ist ein humanes, nukleäres Protein, dessen Expression streng mit der Zellproliferation assoziiert ist. Spezifische Antikörper gegen das Ki-67 Protein werden in der Histopathologie zur Bestimmung des Anteils wachsender Zellen in humanen Tumoren verwendet (J..Gerdes, Seminars in Cancer Biology 1 (1990) 199-206).

Es wurde zudem gezeigt, daß durch ein 21 Basen umfassendes Ki-67 Protein Antisense-2'-Desoxyoligonukleotid die Proliferation von humanen IM-9-Zellen konzentrationsabhängig inhibiert werden kann (C. Schlüter et al., The Journal of Cell Biology, 123 (1993) 513-522). Die vollständige Nukleotidsequenz der cDNA des Ki-67-Proteins sowie die abgeleitete Aminosäuresequenz sind bekannt (Schlüter et al., a.a.O.). Figur 1 (SEQ ID NO 1) zeigt den sense-Strang der Ki-67 cDNA.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Antisense-Oligonukleotiden, die sich zur Therapie von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen. Beispiele solcher Krankheitszustände sind Tumoren, Allergien, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen und rheumatische Erkrankungen sowie die Unterdrückung von Abwehrreaktionen bei Transplantationen.

Diese Aufgabe wurde durch Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide sowie deren physiologisch verträgliche Salze gelöst, die in der Lage sind, mit der für das Protein Ki-67 kodierenden mRNA zu hybridisieren.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide eine zytotoxische und nicht nur inhibierende Wirkung auf proliferierende Zellen wie beispielsweise Tumorzellen haben und den Tod der Zellen bewirken. Dieser Befund

ist insofern überraschend, als das Ki-67-Protein in nicht-prolierenden Zellen nicht nachweisbar und somit für das Überleben der Zellen offensichtlich nicht erforderlich ist.

Bevorzugt sind Oligonukleotide, die bei 37 °C und bei physiologischer Salzkonzentration mit Ki-67 mRNA hybridisieren.

Besonders bevorzugt sind Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide und insbesondere Oligodesoxyribonukleotide, deren Sequenz zu der in Figur 1 (SEQ ID NO: 1) gezeigten Nukleotidsequenz des sense-Stranges der cDNA von Ki-67 komplementär ist, d.h. bei einer Kettenlänge von 10 Basen maximal 0 bis 4, vorzugsweise 0 bis 2 und ganz besonders bevorzugt keine Fehlpaarungen (mismatches) aufweist.

Als besonders wirksam erwiesen sich weiterhin Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die mit einer Nukleotidsequenz aus dem 5'-Bereich der Ki-67 mRNA hybridisieren, d.h. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide, die zu dem 5'-Bereich der in Figur 1 gezeigten Sequenz, vorzugsweise zu einem Abschnitt aus dem Bereich von Position 197 bis 2673 oder 2673 bis 9962, besonders bevorzugt 197 bis 220 komplementär sind.

Die erfindungsgemäßen Oligonukleotide weisen vorzugsweise eine Kettenlänge von 12 bis 66 Nukleotiden, besonders bevorzugt 17 bis 46 und ganz besonders bevorzugt 22 bis 46 Nukleotiden auf.

Ganz besonders bevorzugt ist die Sequenz (SEQ ID NO: 3):

(5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT)

Unmodifizierte Oligonukleotide und insbesondere unmodifizierte Oligoribonukleotide sind in hohem Maße dem nukleolytischen Abbau unterworfen und weisen daher nur eine geringe Stabilität und biologische Halbwertszeit auf. Zur Verbesserung der Membrangängigkeit und zur Erhöhung der biologischen Halbwertszeit sind die

Basen, Zucker- und/oder Phosphatreste der erfindungsgemäßen Oligonukleotide vorzugsweise modifiziert.

Bevorzugt sind Oligonukleotide, bei denen eine oder mehrere Phosphatgruppen durch Phosphothioat-, Methylphosphonat-, Phosphoramidat-, Methylen(methylimino)- (MMI) und/oder Guanidingruppen ausgetauscht sind. Die Struktur dieser Gruppen ist in Figur 2 gezeigt. Besonders bevorzugt sind thiolierte Oligonukleotide, d.h. Oligonukleotide bei denen Phosphatgruppen durch Phospho-thioatgruppen ausgetauscht sind. Es können eine oder mehrere der Phosphatgruppen des Oligonukleotids modifiziert sein. Bei einer teilweisen Modifikation werden vorzugsweise endständige Gruppen modifiziert, Oligonukleotide bei denen alle Phosphatgruppen modifiziert sind, sind jedoch am meisten bevorzugt.

Bevorzugte Zuckermodifikationen umfassen den Austausch einer oder mehrerer Ribosereste des Oligonukleotids durch Hexose (Figur 2) oder durch Aminosäuren (Peptidnukleinsäure, PNA, Figur 2).

Modifikationen der Basen umfassen die Verwendung von 5-Propinyl-Uracyl, 5-Propinylcytosin und tricyclischen Cytosinanalogs Phenoxazin.

Die Synthese modifizierter Oligonukleotide sowie weitere geeignete Modifikationsmöglichkeiten sind in der Literatur beschrieben (vgl. beispielsweise E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.; M.D. Matteucci, R.W. Wagner, a.a.O.).

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Oligonukleotide durch terminale 3'-3'- und/oder 5'-5'-Internukleotidbindungen gegen einen Abbau durch Exo-Nukleasen geschützt werden (H. Seliger et al., Nucleosides & Nucleotides 10 (1-3), 469-477 (1991)).

Ferner können die erfindungsgemäßen Oligonukleotide zusätzlich durch Gruppen substituiert sein, die die intrazelluläre Aufnahme begünstigen, die *in vivo* oder *in vitro* als Reportergruppen dienen, und/oder Gruppen, die bei der Hybridisierung des Oligoribonukleotids an die Ziel-RNA diese unter Bindung oder Spaltung angreifen.

Beispielhaft für Gruppen, die die intrazelluläre Aufnahme begünstigen, sind lipophile Reste wie Alkylreste, beispielsweise mit 1 bis 18 C-Atomen, Cholesteryl- oder Thiocholesterylgruppen (E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.) oder Konjugate, die natürliche Carriersysteme ausnutzen, wie z.B. Gallensäure oder Peptide für den entsprechenden Rezeptor (z.B. Rezeptor-vermittelte Endocytose).

Beispiele für Reportergruppen sind fluoreszierende Gruppen (z.B. Acridinyl-, Dansyl-, Fluoresceinylgruppen) oder chemilumineszierende Gruppen wie z.B. Acridiniumester-Gruppen.

Beispiele für Oligonukleotid-Konjugate, die an Nukleinsäuren binden und/oder spalten, finden sich in E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.). Konjugatpartner sind unter anderem Acridin, Psolarene, Chlorethylaminoaryl, Phenanthredin, Azidophenacyl, Azidoproflavin, Phenazin, Phenanthrolin/Cu, Porphyrin/Fe, Benzo[e]pyridindol, EDTA/Fe (Mergny et al., Science 256 (1992) 1681).

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Oligonukleotide erfolgt auf an sich bekannte Weise (vgl. z.B. E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.). Bevorzugt ist die Synthese an fester Phase unter Zuhilfenahme eines automatischen Synthesegeräts.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die erfindungsgemäßen Oligonukleotide mit üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen kombiniert. Die Oligonukleotide eignen sich zur systemischen, lokalen, subkutanen, intrathekalen und topischen Anwendung und zur Applikation durch Einlauf. Hierzu

können sie gelöst in geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise wäßrigen Lösungen, in Form von Liposomen, als Emulsion oder in fester Form, beispielsweise als Puder oder in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die Menge der Oligonukleotide in den Arzneimitteln richtet sich nach der gewünschten Anwendung und wird vorzugsweise so eingestellt, daß eine Applikation von 0,001 bis 100 mg Oligonukleotid pro kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht, besonders bevorzugt 0,01 bis 3 mg/kg Körpergewicht erreicht wird. Die Behandlung erfolgt vorzugsweise durch wiederholte Anwendung über einen Zeitraum von einem Tag bis 6 Wochen, in einer Dosis von vorzugsweise 0,01 bis 3 mg/kg pro Tag.

Die erfindungsgemäßen Oligonukleotide eignen sich zur Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen, insbesondere zur Behandlung von benignen und malignen Tumoren, wie Hodentumoren, Lymphomen, Magenkarzinomen, Blasenkarzinomen, Mammakarzinomen, Bronchialkarzinomen, Sarkomen, Nierenkarzinomen, Melanomen, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen und Abwehrreaktionen bei Transplantationen.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Oligonukleotide ist darin zu sehen, daß sie die Behandlung von Tumoren erlauben, die gegen herkömmliche Chemotherapeutika resistent sind. Solche Resistenzen treten bei unspezifischen Zytostatika wie beispielsweise Vinblastin oder Cisplatin entweder sekundär, d.h. nach mehrfacher Applikation auf, oder sind bei bestimmten Tumoren wie beispielsweise dem Nierenkarzinom bereits primär vorhanden.

Besonders überraschend war die Feststellung, daß die erfindungsgemäßen Oligonukleotide nicht nur das Wachstum von Zellen inhibieren, sondern auch eine cytotoxische Wirkung aufweisen, d.h. zum Absterben der behandelten Tumorzellen führen. Die zytotoxische Wirkung tritt im allgemeinen nach einer Behandlungszeit von

etwa 5 bis 12 Tagen ein. Zur vollständigen Abtötung aller proliferierenden Zellen kann eine Behandlungszeit von einigen Wochen erforderlich sein, wobei die Behandlungszeit von Zeiträumen der Nichtbehandlung unterbrochen sein kann.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

### Beispiel 1

#### Wirkung auf das Wachstums von RT4-Zellen im Multizellsphäroid-Test

Es wurde die Wirkung erfindungsgemäßer Oligonukleotide auf Blasenkarzinomzellen der Zell-Linie RT4 an Multizellsphäroiden untersucht und mit entsprechenden sense- und missense-Strängen als Kontrolle verglichen.

Hierzu wurden auf bekannte Weise (Uhlmann und Peyman, a.a.O) 2'-Desoxyoligonukleotide mit den folgenden Sequenzen hergestellt:

|               |                                      |
|---------------|--------------------------------------|
| start-2-anti  | 5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT    |
| start-2-sense | 5'-ATG TGG CCC ACG AGA CGC CTG GT    |
| missense      | 5'-AGT ACT CAG TAA CGC CTA CGG TAA G |

Alle Oligonukleotide wurden, wenn nicht anders angegeben, in thiolierter Form eingesetzt, d.h. ein Sauerstoffatom der Phosphorsäurereste war durch ein Schwefelatom ersetzt.

Gemäß der Methode von Carlsson & Yuhas (J. Carlsson und J.M. Yuhas, Liquid-overlay culture of cellular spheroids, Recent Results in Cancer Research 95; 1-23, 1984) wurden Multizellsphäroide der Zell-Linie RT-4 (ATCC Nr.: HTB2) hergestellt. Nach vier Tagen zeigten die Multizellsphäroide eine kugelige Morphologie mit einer ausgeprägten, scharfen Abgrenzung. Anschließend



wurden die RT4-Multizellsphäroide in Anwesenheit von 120  $\mu\text{mol/l}$  der jeweiligen Oligonukleotide in Kulturmedien bei 37 °C, 5 %  $\text{CO}_2$  inkubiert und die Veränderung des Sphäroiddurchmessers gemessen. Die Oligonukleotide wurden direkt nach der Zeitspanne, die für das Entstehen der Sphäroide notwendig war, in das Medium gegeben. Als Negativkontrollen dienten zum einen eine Probe, der keine Oligonukleotide zugesetzt wurden (Kontrolle), zum anderen die Missense- und Sense-Oligonukleotidproben. Danach wurde der Durchmesser der Multizellsphäroide in Abständen von 2 Tagen gemessen. Pro Test wurden drei gleiche Ansätze untersucht und anschließend der Mittelwert gebildet. Die Ergebnisse sind in Figur 3 graphisch dargestellt.

In der Kontrolle wurde eine Zunahme des Sphäroiddurchmessers auf 132 % des Ausgangswertes beobachtet, während die Zugabe des thiolierten missense-Oligonukleotids einen Wachstumsstillstand bewirkte. Die Zugabe des sense-Oligodesoxynukleotids bewirkte eine geringfügige Verringerung des Sphäroiddurchmessers auf 90 %, während das Antisense-Oligonukleotid zu einer rapiden Abnahme des Sphäroiddurchmessers bis hin zur vollständigen Auflösung des Sphäroids am 12. Tag der Inkubation führte.

Nach der Co-Inkubation der Multizellsphäroide mit Oligonukleotiden wurden diese außerdem unter Zuhilfenahme von Fluoreszenzfarbstoffen in bezug auf ihre Vitalität geprüft. Die dazu verwendeten Farbstoffe waren Fluoreszein-markiertes Dinatriumacetat (FITC-FDA) und Propidium-Iodid (PI). Jedes Multizellsphäroid wurde mit 2  $\mu\text{l}$  FITC-FDA der Konzentration 1  $\mu\text{mol/l}$  für 20 Minuten und mit 10  $\mu\text{l}$  PI (Konzentration: 20  $\mu\text{g/ml}$ ) für 10 Minuten inkubiert. Unter dem Fluoreszenzmikroskop erscheinen lebende Zellen durch die FITC-FDA-Färbung grün, tote Zellen durch die PI-Färbung rot. Es zeigte sich eine ausgeprägte zytotoxische Reaktion der untersuchten Zellen in der Antisense-behandelten Gruppe.

Die Ergebnisse zeigen, daß das erfindungsgemäße Antisense-Oligonukleotid für die getestete Tumorzelllinie zytotoxisch ist und eine irreversible Zellschädigung bewirkt, die zum Tod der Zelle führt.

Um auszuschließen, daß das Lösungsmittel allein Einfluß auf das Wachstum besaß, wurden entsprechende Kontrollversuche mit dem Solvens durchgeführt (Solvent; es wurde nur das Lösungsmittel der Oligonukleotide, nicht jedoch die Oligonukleotide selbst zugesetzt), die zeigten, daß diese Einflußgröße zu vernachlässigen war (vgl. Figur 4).

## Beispiel 2

### Wirkung auf das Wachstums von RT4-Zellen bei Mikroinjektion

Es wurde die Wirkung der in Beispiel 1 genannten Oligonukleotide auf RT4-Zellen bei direkter Injektion der Verbindungen in die Zelle untersucht. Hierzu wurden die Oligonukleotide in unmodifizierter (nicht-thiolierter Form) eingesetzt. Durch diesen Test soll einerseits die Wirksamkeit unmodifizierter Oligonukleotide gezeigt und andererseits ausgeschlossen werden, daß eine unspezifische Bindung der Oligodesoxynukleotide an Zellmembranrezeptoren für die in Beispiel 1 beschriebenen Effekte verantwortlich ist.

RT4-Zellen wurden auf speziellen Deckgläsern (CELLocate<sup>®</sup>-Deckgläser, Fa. Eppendorf) ausgesät. Bei diesen Deckgläsern erleichtert ein in der Mitte eingätztes Raster das Wiederfinden der injizierten Zellen. Vor der Aussaat der Zellen wurden die Deckgläser in Petrischalen mit einem Durchmesser von 3,5 cm plaziert und mit je 1 µl Fibronektin benetzt, das für ein besseres Anheften der Zellen sorgt. Pro Schale wurden dann  $1.5 \times 10^5$  Zellen, die vorher mittels Trypsin gelöst worden waren, in 2,5 ml supp-

lierten RPMI 1640 Medium ausgesät und bei 37 °C über Nacht im Brutschrank kultiviert.

Die Mikroinjektion wurde mit Hilfe des Transjektors 5246 und des Mikromanipulators 5171 (Firma Eppendorf) unter lichtmikroskopischer Kontrolle durchgeführt (inverses Mikroskop Typ Leitz DMIL, Firma Leica). Die Mikroinjektionskapillaren wurden mit Hilfe von Mikroloader<sup>®</sup> Pipettenspitzen (Fa. Eppendorf) mit jeweils 2,0 µl Oligonukleotidlösung (Konzentration 120 µmol/l) befüllt. Die Konzentrationseinstellung erfolgte mit steril filtriertem phosphatgepufferter Salzlösung (phosphate buffered saline, PBS). Um die Durchlässigkeit der befüllten Kapillare zu überprüfen, wurde die Clean-Funktion des Transjektors unter mikroskopischer Kontrolle eingesetzt. Bei offener Kapillare war nach dem Eintauchen in das Kulturmedium ein gleichmäßiger Ausstrom an Injektionsflüssigkeit zu beobachten. Der Injektionsdruck wurde empirisch auf 130 hPa festgelegt und nach den ersten Injektionen so korrigiert, daß die Injektion zu einer deutlichen Größenzunahme der Zelle führte, ohne sie zu zerstören. Die Injektionszeit betrug zwischen 0,3 und 0,5 Sekunden.

Für zytoplasmatische Injektionen wurde die Kapillarspitze solange an das Zytoplasma herangeführt, bis ein druckbedingter Lichtreflex an der Zelle zu beobachten war. Dann wurde die Kapillare wieder um einige µm angehoben und mittels Knopfdruck die automatische Injektionsbewegung ausgelöst. Während der Injektion konnte das Injektionslimit in 0,14 µm Schritten nach oben oder unten korrigiert werden, so daß Unebenheiten des Zelluntergrundes ausgeglichen werden konnten. Für vergleichende Untersuchungen wurden Mikroinjektionskapillaren verwendet, die in einem Arbeitsgang gezogen wurden, um bei gleichen Injektionsparametern die ausströmende Flüssigkeitsmenge pro Injektion möglichst konstant zu halten. Dennoch variierte das initiierte Volumen von Zelle zu Zelle, da sich der Injektionsdruck- und damit die zu injizierende Lösung, je nach getroffenem Bereich besser oder schlechter ausbreiten konnte. Um die Auswirkungen von Auskühlung

und pH-Verschiebung des Kulturmediums auf das Wachstumsverhalten der Zellen zu minimieren, wurde die Gesamtinjektionszeit pro Zellkulturschälchen auf 15 Minuten beschränkt.

Die Ergebnisse des Tests sind in Fig. 5 graphisch dargestellt. Es zeigte sich, daß die Injektion von Antisense-Oligonukleotiden und nachfolgende 22stündiger Inkubationszeit zu einem Verlust der Adhäsion bei ca. 70 % der Zellen zur Folge hatte. Da nur lebende Zellen am Deckglas haften bleiben, ist dieses Ergebnis mit einem Absterben von 70 % der Zellen gleichzusetzen. Die Injektion des sense- oder missense-Oligonukleotids führte lediglich bei jeweils 30 % der Zellen und die alleinige Injektion des Lösungsmittels (PBS) bei 10 % der Zellen zum Adhäsionsverlust.

### Beispiel 3

#### Wirkung auf das Wachstum von J82-Zellen

Analog zu Beispiel 1 wurde die Wirkung der Oligonukleotide auf die humane Blasen-tumorzelllinie J82 untersucht. Das thiolierte Antisense-Oligonukleotid führte in einer Konzentration von 120  $\mu\text{mol/l}$  nach 11 Tagen zu einer Abnahme des Sphäroiddurchmessers um 20 %, während der Sphäroiddurchmesser der Kontrolle im gleichen Zeitraum um etwa 30 % zunahm (Fig. 6).

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Forschungszentrum Borstel
- (B) STRASSE: Parkallee 1-40
- (C) ORT: Borstel
- (D) BUNDESLAND: Schleswig-Holstein
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: D 23845

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von proliferierenden Zellen

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 3

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0; Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 12493 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Doppelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNS

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 197..9964

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

|   |     |
|---|-----|
| CTACCGGGCG GAGGTGAGCG CGGCGCCGGC TCCTCCTGCG GCGGACTTTG GGTGCGACTT | 60  |
| GACGAGCGGT GGTTCGACAA GTGGCCTTGC GGGCCGGATC GTCCCAGTGG AAGAGTTGTA | 120 |
| AATTTGCTTC TGGCCTTCCC CTACGGATTA TACCTGGCCT TCCCCTACGG ATTATACTCA | 180 |
| ACTTACTGTT TAGAAA ATG TGG CCC ACG AGA CGC CTG GTT ACT ATC AAA     | 229 |
| Met Trp Pro Thr Arg Arg Leu Val Thr Ile Lys                       |     |
| 1 5 10  |     |
| AGG AGC GGG GTC GAC GGT CCC CAC TTT CCC CTG AGC CTC AGC ACC TGC   | 277 |
| Arg Ser Gly Val Asp Gly Pro His Phe Pro Leu Ser Leu Ser Thr Cys   |     |
| 15 20 25  |     |
| TTG TTT GGA AGG GGT ATT GAA TGT GAC ATC CGT ATC CAG CTT CCT GTT   | 325 |
| Leu Phe Gly Arg Gly Ile Glu Cys Asp Ile Arg Ile Gln Leu Pro Val   |     |
| 30 35 40  |     |
| GTG TCA AAA CAA CAT TGC AAA GTT GAA ATC CAT GAG CAG GAG GCA ATA   | 373 |
| Val Ser Lys Gln His Cys Lys Val Glu Ile His Glu Gln Glu Ala Ile   |     |
| 45 50 55  |     |

|   |      |
|---|------|
| TTA CAT AAT TTC AGT TCC ACA AAT CCA ACA CAA GTA AAT GGG TCT GTT<br>Leu His Asn Phe Ser Ser Thr Asn Pro Thr Gln Val Asn Gly Ser Val<br>60 65 70 75     | 421  |
| ATT GAT GAG CCT GTA CGG CTA AAA CAT GGA GAT GTA ATA ACT ATT ATT<br>Ile Asp Glu Pro Val Arg Leu Lys His Gly Asp Val Ile Thr Ile Ile<br>80 85 90        | 469  |
| GAT CGT TCC TTC AGG TAT GAA AAT GAA AGT CTT CAG AAT GGA AGG AAG<br>Asp Arg Ser Phe Arg Tyr Glu Asn Glu Ser Leu Gln Asn Gly Arg Lys<br>95 100 105      | 517  |
| TCA ACT GAA TTT CCA AGA AAA ATA CGT GAA CAG GAG CCA GCA CGT CGT<br>Ser Thr Glu Phe Pro Arg Lys Ile Arg Glu Gln Glu Pro Ala Arg Arg<br>110 115 120     | 565  |
| GTC TCA AGA TCT AGC TTC TCT TCT GAC CCT GAT GAG AAA GCT CAA GAT<br>Val Ser Arg Ser Ser Phe Ser Ser Asp Pro Asp Glu Lys Ala Gln Asp<br>125 130 135     | 613  |
| TCC AAG GCC TAT TCA AAA ATC ACT GAA GGA AAA GTT TCA GGA AAT CCT<br>Ser Lys Ala Tyr Ser Lys Ile Thr Glu Gly Lys Val Ser Gly Asn Pro<br>140 145 150 155 | 661  |
| CAG GTA CAT ATC AAG AAT GTC AAA GAA GAC AGT ACC GCA GAT GAC TCA<br>Gln Val His Ile Lys Asn Val Lys Glu Asp Ser Thr Ala Asp Asp Ser<br>160 165 170     | 709  |
| AAA GAC AGT GTT GCT CAG GGA ACA ACT AAT GTT CAT TCC TCA GAA CAT<br>Lys Asp Ser Val Ala Gln Gly Thr Thr Asn Val His Ser Ser Glu His<br>175 180 185     | 757  |
| GCT GGA CGT AAT GGC AGA AAT GCA GCT GAT CCC ATT TCT GGG GAT TTT<br>Ala Gly Arg Asn Gly Arg Asn Ala Ala Asp Pro Ile Ser Gly Asp Phe<br>190 195 200     | 805  |
| AAA GAA ATT TCC AGC GTT AAA TTA GTG AGC CGT TAT GGA GAA TTG AAG<br>Lys Glu Ile Ser Ser Val Lys Leu Val Ser Arg Tyr Gly Glu Leu Lys<br>205 210 215     | 853  |
| TCT GTT CCC ACT ACA CAA TGT CTT GAC AAT AGC AAA AAA AAT GAA TCT<br>Ser Val Pro Thr Thr Gln Cys Leu Asp Asn Ser Lys Lys Asn Glu Ser<br>220 225 230 235 | 901  |
| CCC TTT TGG AAG CTT TAT GAG TCA GTG AAG AAA GAG TTG GAT GTA AAA<br>Pro Phe Trp Lys Leu Tyr Glu Ser Val Lys Lys Glu Leu Asp Val Lys<br>240 245 250     | 949  |
| TCA CAA AAA GAA AAT GTC CTA CAG TAT TGT AGA AAA TCT GGA TTA CAA<br>Ser Gln Lys Glu Asn Val Leu Gln Tyr Cys Arg Lys Ser Gly Leu Gln<br>255 260 265     | 997  |
| ACT GAT TAC GCA ACA GAG AAA GAA AGT GCT GAT GGT TTA CAG GGG GAG<br>Thr Asp Tyr Ala Thr Glu Lys Glu Ser Ala Asp Gly Leu Gln Gly Glu<br>270 275 280     | 1045 |
| ACC CAA CTG TTG GTC TCG CGT AAG TCA AGA CCA AAA TCT GGT GGG AGC<br>Thr Gln Leu Leu Val Ser Arg Lys Ser Arg Pro Lys Ser Gly Gly Ser<br>285 290 295     | 1093 |
| GGC CAC GCT GTG GCA GAG CCT GCT TCA CCT GAA CAA GAG CTT GAC CAG<br>Gly His Ala Val Ala Glu Pro Ala Ser Pro Glu Gln Glu Leu Asp Gln<br>300 305 310 315 | 1141 |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| AAC | AAG | GGG | AAG | GGA | AGA | GAC | GTG | GAG | TCT | GTT | CAG | ACT | CCC | AGC | AAG | 1189 |
| Asn | Lys | Gly | Lys | Gly | Arg | Asp | Val | Glu | Ser | Val | Gln | Thr | Pro | Ser | Lys |      |
|     |     |     |     | 320 |     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |      |
| GCT | GTG | GGC | GCC | AGC | TTT | CCT | CTC | TAT | GAG | CCG | GCT | AAA | ATG | AAG | ACC | 1237 |
| Ala | Val | Gly | Ala | Ser | Phe | Pro | Leu | Tyr | Glu | Pro | Ala | Lys | Met | Lys | Thr |      |
|     |     |     | 335 |     |     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |      |
| CCT | GTA | CAA | TAT | TCA | CAG | CAA | CAA | AAT | TCT | CCA | CAA | AAA | CAT | AAG | AAC | 1285 |
| Pro | Val | Gln | Tyr | Ser | Gln | Gln | Gln | Asn | Ser | Pro | Gln | Lys | His | Lys | Asn |      |
|     |     | 350 |     |     |     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |      |
| AAA | GAC | CTG | TAT | ACT | ACT | GGT | AGA | AGA | GAA | TCT | GTG | AAT | CTG | GGT | AAA | 1333 |
| Lys | Asp | Leu | Tyr | Thr | Thr | Gly | Arg | Arg | Glu | Ser | Val | Asn | Leu | Gly | Lys |      |
|     | 365 |     |     |     |     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     |      |
| AGT | GAA | GGC | TTC | AAG | GCT | GGT | GAT | AAA | ACT | CTT | ACT | CCC | AGG | AAG | CTT | 1381 |
| Ser | Glu | Gly | Phe | Lys | Ala | Gly | Asp | Lys | Thr | Leu | Thr | Pro | Arg | Lys | Leu |      |
|     | 380 |     |     |     | 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |      |
| TCA | ACT | AGA | AAT | CGA | ACA | CCA | GCT | AAA | GTT | GAA | GAT | GCA | GCT | GAC | TCT | 1429 |
| Ser | Thr | Arg | Asn | Arg | Thr | Pro | Ala | Lys | Val | Glu | Asp | Ala | Ala | Asp | Ser |      |
|     |     |     |     | 400 |     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |      |
| GCC | ACT | AAG | CCA | GAA | AAT | CTC | TCT | TCC | AAA | ACC | AGA | GGA | AGT | ATT | CCT | 1477 |
| Ala | Thr | Lys | Pro | Glu | Asn | Leu | Ser | Ser | Lys | Thr | Arg | Gly | Ser | Ile | Pro |      |
|     |     |     | 415 |     |     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |      |
| ACA | GAT | GTG | GAA | GTT | CTG | CCT | ACG | GAA | ACT | GAA | ATT | CAC | AAT | GAG | CCA | 1525 |
| Thr | Asp | Val | Glu | Val | Leu | Pro | Thr | Glu | Thr | Glu | Ile | His | Asn | Glu | Pro |      |
|     |     | 430 |     |     |     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |      |
| TTT | TTA | ACT | CTG | TGG | CTC | ACT | CAA | GTT | GAG | AGG | AAG | ATC | CAA | AAG | GAT | 1573 |
| Phe | Leu | Thr | Leu | Trp | Leu | Thr | Gln | Val | Glu | Arg | Lys | Ile | Gln | Lys | Asp |      |
|     | 445 |     |     |     |     | 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     |      |
| TCC | CTC | AGC | AAG | CCT | GAG | AAA | TTG | GGC | ACT | ACA | GCT | GGA | CAG | ATG | TGC | 1621 |
| Ser | Leu | Ser | Lys | Pro | Glu | Lys | Leu | Gly | Thr | Thr | Ala | Gly | Gln | Met | Cys |      |
|     | 460 |     |     |     | 465 |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |      |
| TCT | GGG | TTA | CCT | GGT | CTT | AGT | TCA | GTT | GAT | ATC | AAC | AAC | TTT | GGT | GAT | 1669 |
| Ser | Gly | Leu | Pro | Gly | Leu | Ser | Ser | Val | Asp | Ile | Asn | Asn | Phe | Gly | Asp |      |
|     |     |     |     | 480 |     |     |     |     | 485 |     |     |     |     | 490 |     |      |
| TCC | ATT | AAT | GAG | AGT | GAG | GGA | ATA | CCT | TTG | AAA | AGA | AGG | CGT | GTG | TCC | 1717 |
| Ser | Ile | Asn | Glu | Ser | Glu | Gly | Ile | Pro | Leu | Lys | Arg | Arg | Arg | Val | Ser |      |
|     |     |     | 495 |     |     |     |     | 500 |     |     |     |     | 505 |     |     |      |
| TTT | GGT | GGG | CAC | CTA | AGA | CCT | GAA | CTA | TTT | GAT | GAA | AAC | TTG | CCT | CCT | 1765 |
| Phe | Gly | Gly | His | Leu | Arg | Pro | Glu | Leu | Phe | Asp | Glu | Asn | Leu | Pro | Pro |      |
|     |     | 510 |     |     |     |     | 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |      |
| AAT | ACG | CCT | CTC | AAA | AGG | GGA | GAA | GCC | CCA | ACC | AAA | AGA | AAG | TCT | CTG | 1813 |
| Asn | Thr | Pro | Leu | Lys | Arg | Gly | Glu | Ala | Pro | Thr | Lys | Arg | Lys | Ser | Leu |      |
|     | 525 |     |     |     |     | 530 |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     |      |
| GTA | ATG | CAC | ACT | CCA | CCT | GTC | CTG | AAG | AAA | ATC | ATC | AAG | GAA | CAG | CCT | 1861 |
| Val | Met | His | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Lys | Lys | Ile | Ile | Lys | Glu | Gln | Pro |      |
|     | 540 |     |     |     | 545 |     |     |     |     | 550 |     |     |     |     | 555 |      |
| CAA | CCA | TCA | GGA | AAA | CAA | GAG | TCA | GGT | TCA | GAA | ATC | CAT | GTG | GAA | GTG | 1909 |
| Gln | Pro | Ser | Gly | Lys | Gln | Glu | Ser | Gly | Ser | Glu | Ile | His | Val | Glu | Val |      |
|     |     |     |     | 560 |     |     |     |     | 565 |     |     |     |     | 570 |     |      |

|                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |      |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|
| AAG<br>Lys        | GCA<br>Ala        | CAA<br>Gln        | AGC<br>Ser<br>575 | TTG<br>Leu        | GTT<br>Val        | ATA<br>Ile        | AGC<br>Ser        | CCT<br>Pro<br>580 | CCA<br>Pro        | GCT<br>Ala        | CCT<br>Pro        | AGT<br>Ser        | CCT<br>Pro<br>585 | AGG<br>Arg        | AAA<br>Lys        | 1957 |
| ACT<br>Thr        | CCA<br>Pro        | GTT<br>Val<br>590 | GCC<br>Ala        | AGT<br>Ser        | GAT<br>Asp        | CAA<br>Gln        | CGC<br>Arg<br>595 | CGT<br>Arg        | AGG<br>Arg        | TCC<br>Ser        | TGC<br>Cys        | AAA<br>Lys<br>600 | ACA<br>Thr        | GCC<br>Ala        | CCT<br>Pro        | 2005 |
| GCT<br>Ala        | TCC<br>Ser<br>605 | AGC<br>Ser        | AGC<br>Ser        | AAA<br>Lys        | TCT<br>Ser        | CAG<br>Gln<br>610 | ACA<br>Thr        | GAG<br>Glu        | GTT<br>Val        | CCT<br>Pro        | AAG<br>Lys<br>615 | AGA<br>Arg        | GGA<br>Gly        | GGA<br>Gly        | GAA<br>Glu        | 2053 |
| AGA<br>Arg<br>620 | GTG<br>Val        | GCA<br>Ala        | ACC<br>Thr        | TGC<br>Cys        | CTT<br>Leu<br>625 | CAA<br>Gln        | AAG<br>Lys        | AGA<br>Arg        | GTG<br>Val        | TCT<br>Ser<br>630 | ATC<br>Ile        | AGC<br>Ser        | CGA<br>Arg        | AGT<br>Ser        | CAA<br>Gln<br>635 | 2101 |
| CAT<br>His        | GAT<br>Asp        | ATT<br>Ile        | TTA<br>Leu        | CAG<br>Gln<br>640 | ATG<br>Met        | ATA<br>Ile        | TGT<br>Cys        | TCC<br>Ser        | AAA<br>Lys<br>645 | AGA<br>Arg        | AGA<br>Arg        | AGT<br>Ser        | GGT<br>Gly        | GCT<br>Ala<br>650 | TCG<br>Ser        | 2149 |
| GAA<br>Glu        | GCA<br>Ala        | AAT<br>Asn<br>655 | CTG<br>Leu        | ATT<br>Ile        | GTT<br>Val        | GCA<br>Ala        | AAA<br>Lys        | TCA<br>Ser<br>660 | TGG<br>Trp        | GCA<br>Ala        | GAT<br>Asp        | GTA<br>Val        | GTA<br>Val<br>665 | AAA<br>Lys        | CTT<br>Leu        | 2197 |
| GGT<br>Gly        | GCA<br>Ala        | AAA<br>Lys<br>670 | CAA<br>Gln        | ACA<br>Thr        | CAA<br>Gln        | ACT<br>Thr        | AAA<br>Lys<br>675 | GTC<br>Val        | ATA<br>Ile        | AAA<br>Lys        | CAT<br>His        | GGT<br>Gly<br>680 | CCT<br>Pro        | CAA<br>Gln        | AGG<br>Arg        | 2245 |
| TCA<br>Ser<br>685 | ATG<br>Met        | AAC<br>Asn        | AAA<br>Lys        | AGG<br>Arg        | CAA<br>Gln        | AGA<br>Arg<br>690 | AGA<br>Arg        | CCT<br>Pro        | GCT<br>Ala        | ACT<br>Thr        | CCA<br>Pro<br>695 | AAG<br>Lys        | AAG<br>Lys        | CCT<br>Pro        | GTG<br>Val        | 2293 |
| GGC<br>Gly<br>700 | GAA<br>Glu        | GTT<br>Val        | CAC<br>His        | AGT<br>Ser        | CAA<br>Gln<br>705 | TTT<br>Phe        | AGT<br>Ser        | ACA<br>Thr        | GGC<br>Gly<br>710 | CAC<br>His        | GCA<br>Ala        | AAC<br>Asn        | TCT<br>Ser        | CCT<br>Pro        | TGT<br>Cys<br>715 | 2341 |
| ACC<br>Thr        | ATA<br>Ile        | ATA<br>Ile        | ATA<br>Ile        | GGG<br>Gly<br>720 | AAA<br>Lys        | GCT<br>Ala        | CAT<br>His        | ACT<br>Thr        | GAA<br>Glu<br>725 | AAA<br>Lys        | GTA<br>Val        | CAT<br>His        | GTG<br>Val        | CCT<br>Pro<br>730 | GCT<br>Ala        | 2389 |
| CGA<br>Arg        | CCC<br>Pro        | TAC<br>Tyr        | AGA<br>Arg<br>735 | GTG<br>Val        | CTC<br>Leu        | AAC<br>Asn        | AAC<br>Asn        | TTC<br>Phe<br>740 | ATT<br>Ile        | TCC<br>Ser        | AAC<br>Asn        | CAA<br>Gln        | AAA<br>Lys<br>745 | ATG<br>Met        | GAC<br>Asp        | 2437 |
| TTT<br>Phe        | AAG<br>Lys        | GAA<br>Glu<br>750 | GAT<br>Asp        | CTT<br>Leu        | TCA<br>Ser        | GGA<br>Gly<br>755 | ATA<br>Ile<br>755 | GCT<br>Ala        | GAA<br>Glu        | ATG<br>Met        | TTC<br>Phe        | AAG<br>Lys<br>760 | ACC<br>Thr        | CCA<br>Pro        | GTG<br>Val        | 2485 |
| AAG<br>Lys<br>765 | GAG<br>Glu        | CAA<br>Gln        | CCG<br>Pro        | CAG<br>Gln        | TTG<br>Leu        | ACA<br>Thr<br>770 | AGC<br>Ser        | ACA<br>Thr        | TGT<br>Cys        | CAC<br>His        | ATC<br>Ile<br>775 | GCT<br>Ala        | ATT<br>Ile        | TCA<br>Ser        | AAT<br>Asn        | 2533 |
| TCA<br>Ser<br>780 | GAG<br>Glu        | AAT<br>Asn        | TTG<br>Leu        | CTT<br>Leu        | GGA<br>Gly<br>785 | AAA<br>Lys        | CAG<br>Gln        | TTT<br>Phe        | CAA<br>Gln<br>790 | GGA<br>Gly<br>790 | ACT<br>Thr        | GAT<br>Asp        | TCA<br>Ser        | GGA<br>Gly        | GAA<br>Glu<br>795 | 2581 |
| GAA<br>Glu        | CCT<br>Pro        | CTG<br>Leu        | CTC<br>Leu        | CCC<br>Pro<br>800 | ACC<br>Thr        | TCA<br>Ser        | GAG<br>Glu        | AGT<br>Ser        | TTT<br>Phe<br>805 | GGA<br>Gly        | GGA<br>Gly        | AAT<br>Asn        | GTG<br>Val        | TTC<br>Phe<br>810 | TTC<br>Phe        | 2629 |
| AGT<br>Ser        | GCA<br>Ala        | CAG<br>Gln        | AAT<br>Asn<br>815 | GCA<br>Ala        | GCA<br>Ala        | AAA<br>Lys        | CAG<br>Gln        | CCA<br>Pro<br>820 | TCT<br>Ser        | GAT<br>Asp        | AAA<br>Lys        | TGC<br>Cys        | TCT<br>Ser<br>825 | GCA<br>Ala        | AGC<br>Ser        | 2677 |



|      |      |      |      |      |      |      |      |      |     |      |      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| CCT  | CCC  | TTA  | AGA  | CGG  | CAG  | TGT  | ATT  | AGA  | GAA | AAT  | GGA  | AAC  | GTA  | GCA  | AAA  | 2725 |
| Pro  | Pro  | Leu  | Arg  | Arg  | Gln  | Cys  | Ile  | Arg  | Glu | Asn  | Gly  | Asn  | Val  | Ala  | Lys  |      |
|      |      | 830  |      |      |      |      | 835  |      |     |      |      | 840  |      |      |      |      |
| ACG  | CCC  | AGG  | AAC  | ACC  | TAC  | AAA  | ATG  | ACT  | TCT | CTG  | GAG  | ACA  | AAA  | ACT  | TCA  | 2773 |
| Thr  | Pro  | Arg  | Asn  | Thr  | Tyr  | Lys  | Met  | Thr  | Ser | Leu  | Glu  | Thr  | Lys  | Thr  | Ser  |      |
|      | 845  |      |      |      |      | 850  |      |      |     |      | 855  |      |      |      |      |      |
| GAT  | ACT  | GAG  | ACA  | GAG  | CCT  | TCA  | AAA  | ACA  | GTA | TCC  | ACT  | GTA  | AAC  | AGG  | TCA  | 2821 |
| Asp  | Thr  | Glu  | Thr  | Glu  | Pro  | Ser  | Lys  | Thr  | Val | Ser  | Thr  | Val  | Asn  | Arg  | Ser  |      |
| 860  |      |      |      |      | 865  |      |      |      |     | 870  |      |      |      |      | 875  |      |
| GGA  | AGG  | TCT  | ACA  | GAG  | TTC  | AGG  | AAT  | ATA  | CAG | AAG  | CTA  | CCT  | GTG  | GAA  | AGT  | 2869 |
| Gly  | Arg  | Ser  | Thr  | Glu  | Phe  | Arg  | Asn  | Ile  | Gln | Lys  | Leu  | Pro  | Val  | Glu  | Ser  |      |
|      |      |      |      | 880  |      |      |      |      | 885 |      |      |      |      | 890  |      |      |
| AAG  | AGT  | GAA  | GAA  | ACA  | AAT  | ACA  | GAA  | ATT  | GTT | GAG  | TGC  | ATC  | CTA  | AAA  | AGA  | 2917 |
| Lys  | Ser  | Glu  | Glu  | Thr  | Asn  | Thr  | Glu  | Ile  | Val | Glu  | Cys  | Ile  | Leu  | Lys  | Arg  |      |
|      |      |      | 895  |      |      |      |      | 900  |     |      |      |      | 905  |      |      |      |
| GGT  | CAG  | AAG  | GCA  | ACA  | CTA  | CTA  | CAA  | CAA  | AGG | AGA  | GAA  | GGA  | GAG  | ATG  | AAG  | 2965 |
| Gly  | Gln  | Lys  | Ala  | Thr  | Leu  | Leu  | Gln  | Gln  | Arg | Arg  | Glu  | Gly  | Glu  | Met  | Lys  |      |
|      |      | 910  |      |      |      |      | 915  |      |     |      |      | 920  |      |      |      |      |
| GAA  | ATA  | GAA  | AGA  | CCT  | TTT  | GAG  | ACA  | TAT  | AAG | GAA  | AAT  | ATT  | GAA  | TTA  | AAA  | 3013 |
| Glu  | Ile  | Glu  | Arg  | Pro  | Phe  | Glu  | Thr  | Tyr  | Lys | Glu  | Asn  | Ile  | Glu  | Leu  | Lys  |      |
|      | 925  |      |      |      |      | 930  |      |      |     |      | 935  |      |      |      |      |      |
| GAA  | AAC  | GAT  | GAA  | AAG  | ATG  | AAA  | GCA  | ATG  | AAG | AGA  | TCA  | AGA  | ACT  | TGG  | GGG  | 3061 |
| Glu  | Asn  | Asp  | Glu  | Lys  | Met  | Lys  | Ala  | Met  | Lys | Arg  | Ser  | Arg  | Thr  | Trp  | Gly  |      |
| 940  |      |      |      |      | 945  |      |      |      |     | 950  |      |      |      |      | 955  |      |
| CAG  | AAA  | TGT  | GCA  | CCA  | ATG  | TCT  | GAC  | CTG  | ACA | GAC  | CTC  | AAG  | AGC  | TTG  | CCT  | 3109 |
| Gln  | Lys  | Cys  | Ala  | Pro  | Met  | Ser  | Asp  | Leu  | Thr | Asp  | Leu  | Lys  | Ser  | Leu  | Pro  |      |
|      |      |      |      | 960  |      |      |      | 965  |     |      |      |      |      | 970  |      |      |
| GAT  | ACA  | GAA  | CTC  | ATG  | AAA  | GAC  | ACG  | GCA  | CGT | GGC  | CAG  | AAT  | CTC  | CTC  | CAA  | 3157 |
| Asp  | Thr  | Glu  | Leu  | Met  | Lys  | Asp  | Thr  | Ala  | Arg | Gly  | Gln  | Asn  | Leu  | Gln  |      |      |
|      |      |      | 975  |      |      |      |      | 980  |     |      |      |      | 985  |      |      |      |
| ACC  | CAA  | GAT  | CAT  | GCC  | AAG  | GCA  | CCA  | AAG  | AGT | GAG  | AAA  | GGC  | AAA  | ATC  | ACT  | 3205 |
| Thr  | Gln  | Asp  | His  | Ala  | Lys  | Ala  | Pro  | Lys  | Ser | Glu  | Lys  | Gly  | Lys  | Ile  | Thr  |      |
|      |      | 990  |      |      |      |      | 995  |      |     |      |      | 1000 |      |      |      |      |
| AAA  | ATG  | CCC  | TGC  | CAG  | TCA  | TTA  | CAA  | CCA  | GAA | CCA  | ATA  | AAC  | ACC  | CCA  | ACA  | 3253 |
| Lys  | Met  | Pro  | Cys  | Gln  | Ser  | Leu  | Gln  | Pro  | Glu | Pro  | Ile  | Asn  | Thr  | Pro  | Thr  |      |
|      | 1005 |      |      |      |      | 1010 |      |      |     |      | 1015 |      |      |      |      |      |
| CAC  | ACA  | AAA  | CAA  | CAG  | TTG  | AAG  | GCA  | TCC  | CTG | GGG  | AAA  | GTA  | GGT  | GTG  | AAA  | 3301 |
| His  | Thr  | Lys  | Gln  | Gln  | Leu  | Lys  | Ala  | Ser  | Leu | Gly  | Lys  | Val  | Gly  | Val  | Lys  |      |
| 1020 |      |      |      |      | 1025 |      |      |      |     | 1030 |      |      |      |      | 1035 |      |
| GAA  | GAG  | CTC  | CTA  | GCA  | GTC  | GGC  | AAG  | TTC  | ACA | CGG  | ACG  | TCA  | GGG  | GAG  | ACC  | 3349 |
| Glu  | Glu  | Leu  | Leu  | Ala  | Val  | Gly  | Lys  | Phe  | Thr | Arg  | Thr  | Ser  | Gly  | Glu  | Thr  |      |
|      |      |      |      | 1040 |      |      |      | 1045 |     |      |      |      |      | 1050 |      |      |
| ACG  | CAC  | ACG  | CAC  | AGA  | GAG  | CCA  | GCA  | GGA  | GAT | GGC  | AAG  | AGC  | ATC  | AGA  | ACG  | 3397 |
| Thr  | His  | Thr  | His  | Arg  | Glu  | Pro  | Ala  | Gly  | Asp | Gly  | Lys  | Ser  | Ile  | Arg  | Thr  |      |
|      |      |      | 1055 |      |      |      |      | 1060 |     |      |      |      | 1065 |      |      |      |
| TTT  | AAG  | GAG  | TCT  | CCA  | AAG  | CAG  | ATC  | CTG  | GAC | CCA  | GCA  | GCC  | CGT  | GTA  | ACT  | 3445 |
| Phe  | Lys  | Glu  | Ser  | Pro  | Lys  | Gln  | Ile  | Leu  | Asp | Pro  | Ala  | Ala  | Arg  | Val  | Thr  |      |
|      |      | 1070 |      |      |      |      | 1075 |      |     |      |      | 1080 |      |      |      |      |

|   |      |
|---|------|
| GGA ATG AAG AAG TGG CCA AGA ACG CCT AAG GAA GAG GCC CAG TCA CTA<br>Gly Met Lys Lys Trp Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu<br>1085 1090 1095      | 3493 |
| GAA GAC CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GGT CCC TCT<br>Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Pro Ser<br>1100 1105 1110 1115 | 3541 |
| GAG GAA TCA ATG ACT GAT GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT<br>Glu Glu Ser Met Thr Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser<br>1120 1125 1130      | 3589 |
| CCA CCA CCA GAA TCA GTG GAC ACT CCA ACA AGC ACA AAG CAA TGG CCT<br>Pro Pro Pro Glu Ser Val Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Trp Pro<br>1135 1140 1145      | 3637 |
| AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAT GTA GAG GAA GAA TTC TTA GCA CTC<br>Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu<br>1150 1155 1160      | 3685 |
| AGG AAA CTA ACA CCA TCA GCA GGG AAA GCC ATG CTT ACG CCC AAA CCA<br>Arg Lys Leu Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met Leu Thr Pro Lys Pro<br>1165 1170 1175      | 3733 |
| GCA GGA GGT GAT GAG AAA GAC ATT AAA GCA TTT ATG GGA ACT CCA GTG<br>Ala Gly Gly Asp Glu Lys Asp Ile Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val<br>1180 1185 1190 1195 | 3781 |
| CAG AAA CTG GAC CTG GCA GGA ACT TTA CCT GGC AGC AAA AGA CAG CTA<br>Gln Lys Leu Asp Leu Ala Gly Thr Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Leu<br>1200 1205 1210      | 3829 |
| CAG ACT CCT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC CTG GCT GGC TTT<br>Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe<br>1215 1220 1225      | 3877 |
| AAA GAG CTC TTC CAG ACT CCT GGT CAC ACC GAG GAA TTA GTG GCT GCT<br>Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Val Ala Ala<br>1230 1235 1240      | 3925 |
| GGT AAA ACC ACT AAA ATA CCC TGC GAC TCT CCA CAG TCA GAC CCA GTG<br>Gly Lys Thr Thr Lys Ile Pro Cys Asp Ser Pro Gln Ser Asp Pro Val<br>1245 1250 1255      | 3973 |
| GAC ACC CCA ACA AGC ACA AAG CAA CGA CCC AAG AGA AGT ATC AGG AAA<br>Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Ile Arg Lys<br>1260 1265 1270 1275 | 4021 |
| GCA GAT GTA GAG GGA GAA CTC TTA GCG TGC AGG AAT CTA ATG CCA TCA<br>Ala Asp Val Glu Gly Glu Leu Leu Ala Cys Arg Asn Leu Met Pro Ser<br>1280 1285 1290      | 4069 |
| GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACG CCT AAA CCA TCA GTA GGT GAA GAG AAA<br>Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ser Val Gly Glu Glu Lys<br>1295 1300 1305      | 4117 |
| GAC ATC ATC ATA TTT GTG GGA ACT CCA GTG CAG AAA CTG GAC CTG ACA<br>Asp Ile Ile Ile Phe Val Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr<br>1310 1315 1320      | 4165 |
| GAG AAC TTA ACC GGC AGC AAG AGA CGG CCA CAA ACT CCT AAG GAA GAG<br>Glu Asn Leu Thr Gly Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Glu<br>1325 1330 1335      | 4213 |

|   |      |
|---|------|
| GCC CAG GCT CTG GAA GAC CTG ACT GGC TTT AAA GAG CTC TTC CAG ACC<br>Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Thr Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr<br>1340 1345 1350 1355 | 4261 |
| CCT GGT CAT ACT GAA GAA GCA GTG GCT GCT GGC AAA ACT ACT AAA ATG<br>Pro Gly His Thr Glu Glu Ala Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys Met<br>1360 1365 1370      | 4309 |
| CCC TGC GAA TCT TCT CCA CCA GAA TCA GCA GAC ACC CCA ACA AGC ACA<br>Pro Cys Glu Ser Ser Pro Pro Glu Ser Ala Asp Thr Pro Thr Ser Thr<br>1375 1380 1385      | 4357 |
| AGA AGG CAG CCC AAG ACA CCT TTG GAG AAA AGG GAC GTA CAG AAG GAG<br>Arg Arg Gln Pro Lys Thr Pro Leu Glu Lys Arg Asp Val Gln Lys Glu<br>1390 1395 1400      | 4405 |
| CTC TCA GCC CTG AAG AAG CTC ACA CAG ACA TCA GGG GAA ACC ACA CAC<br>Leu Ser Ala Leu Lys Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His<br>1405 1410 1415      | 4453 |
| ACA GAT AAA GTA CCA GGA GGT GAG GAT AAA AGC ATC AAC GCG TTT AGG<br>Thr Asp Lys Val Pro Gly Gly Glu Asp Lys Ser Ile Asn Ala Phe Arg<br>1420 1425 1430 1435 | 4501 |
| GAA ACT GCA AAA CAG AAA CTG GAC CCA GCA GCA AGT GTA ACT GGT AGC<br>Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser<br>1440 1445 1450      | 4549 |
| AAG AGG CAC CCA AAA ACT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTA GAA GAC CTG<br>Lys Arg His Pro Lys Thr Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu<br>1455 1460 1465      | 4597 |
| GCT GGC TGG AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GTA TGC ACT GAC AAG CCC<br>Ala Gly Trp Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro<br>1470 1475 1480      | 4645 |
| ACG ACT CAC GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AGA TCA CAA CCA GAC<br>Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Gln Pro Asp<br>1485 1490 1495      | 4693 |
| CCA GTG GAC ACA CCA ACA AGC TCC AAG CCA CAG TCC AAG AGA AGT CTC<br>Pro Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu<br>1500 1505 1510 1515 | 4741 |
| AGG AAA GTG GAC GTA GAA GAA GAA TTC TTC GCA CTC AGG AAA CGA ACA<br>Arg Lys Val Asp Val Glu Glu Glu Phe Phe Ala Leu Arg Lys Arg Thr<br>1520 1525 1530      | 4789 |
| CCA TCA GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACA CCC AAA CCA GCA GTA AGT GGT<br>Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Gly<br>1535 1540 1545      | 4837 |
| GAG AAA AAC ATC TAC GCA TTT ATG GGA ACT CCA GTG CAG AAA CTG GAC<br>Glu Lys Asn Ile Tyr Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp<br>1550 1555 1560      | 4885 |
| CTG ACA GAG AAC TTA ACT GGC AGC AAG AGA CGG CTA CAA ACT CCT AAG<br>Leu Thr Glu Asn Leu Thr Gly Ser Lys Arg Arg Leu Gln Thr Pro Lys<br>1565 1570 1575      | 4933 |
| GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC CTG GCT GGC TTT AAA GAG CTC TTC<br>Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe<br>1580 1585 1590 1595 | 4981 |

|   |      |
|---|------|
| CAG ACA CGA GGT CAC ACT GAG GAA TCA ATG ACT AAC GAT AAA ACT GCC<br>Gln Thr Arg Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asn Asp Lys Thr Ala<br>1600 1605 1610      | 5029 |
| AAA GTA GCC TGC AAA TCT TCA CAA CCA GAC CTA GAC AAA AAC CCA GCA<br>Lys Val Ala Cys Lys Ser Ser Gln Pro Asp Leu Asp Lys Asn Pro Ala<br>1615 1620 1625      | 5077 |
| AGC TCC AAG CGA CGG CTC AAG ACA TCC CTG GGG AAA GTG GGC GTG AAA<br>Ser Ser Lys Arg Arg Leu Lys Thr Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys<br>1630 1635 1640      | 5125 |
| GAA GAG CTC CTA GCA GTT GGC AAG CTC ACA CAG ACA TCA GGA GAG ACT<br>Glu Glu Leu Leu Ala Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr<br>1645 1650 1655      | 5173 |
| ACA CAC ACA CAC ACA GAG CCA ACA GGA GAT GGT AAG AGC ATG AAA GCA<br>Thr His Thr His Thr Glu Pro Thr Gly Asp Gly Lys Ser Met Lys Ala<br>1660 1665 1670 1675 | 5221 |
| TTT ATG GAG TCT CCA AAG CAG ATC TTA GAC TCA GCA GCA AGT CTA ACT<br>Phe Met Glu Ser Pro Lys Gln Ile Leu Asp Ser Ala Ala Ser Leu Thr<br>1680 1685 1690      | 5269 |
| GGC AGC AAG AGG CAG CTG AGA ACT CCT AAG GGA AAG TCT GAA GTC CCT<br>Gly Ser Lys Arg Gln Leu Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ser Glu Val Pro<br>1695 1700 1705      | 5317 |
| GAA GAC CTG GCC GGC TTC ATC GAG CTC TTC CAG ACA CCA AGT CAC ACT<br>Glu Asp Leu Ala Gly Phe Ile Glu Leu Phe Gln Thr Pro Ser His Thr<br>1710 1715 1720      | 5365 |
| AAG GAA TCA ATG ACT AAT GAA AAA ACT ACC AAA GTA TCC TAC AGA GCT<br>Lys Glu Ser Met Thr Asn Glu Lys Thr Thr Lys Val Ser Tyr Arg Ala<br>1725 1730 1735      | 5413 |
| TCA CAG CCA GAC CTA GTG GAC ACC CCA ACA AGC TCC AAG CCA CAG CCC<br>Ser Gln Pro Asp Leu Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Pro<br>1740 1745 1750 1755 | 5461 |
| AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAC ACT GAA GAA GAA TTT TTA GCA TTT<br>Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Thr Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe<br>1760 1765 1770      | 5509 |
| AGG AAA CAA ACG CCA TCA GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACA CCC AAA CCA<br>Arg Lys Gln Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro<br>1775 1780 1785      | 5557 |
| GCA GTA GGT GAA GAG AAA GAC ATC AAC ACG TTT TTG GGA ACT CCA GTG<br>Ala Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Asn Thr Phe Leu Gly Thr Pro Val<br>1790 1795 1800      | 5605 |
| CAG AAA CTG GAC CAG CCA GGA AAT TTA CCT GGC AGC AAT AGA CGG CTA<br>Gln Lys Leu Asp Gln Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Asn Arg Arg Leu<br>1805 1810 1815      | 5653 |
| CAA ACT CGT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAA CTG ACT GGC TTC<br>Gln Thr Arg Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Glu Leu Thr Gly Phe<br>1820 1825 1830 1835 | 5701 |
| AGA GAG CTT TTC CAG ACA CCA TGC ACT GAT AAC CCC ACA GCT GAT GAG<br>Arg Glu Leu Phe Gln Thr Pro Cys Thr Asp Asn Pro Thr Ala Asp Glu<br>1840 1845 1850      | 5749 |

|   |      |
|---|------|
| AAA ACT ACC AAA AAA ATA CTC TGC AAA TCT CCG CAA TCA GAC CCA GCG<br>Lys Thr Thr Lys Lys Ile Leu Cys Lys Ser Pro Gln Ser Asp Pro Ala<br>1855 1860 1865      | 5797 |
| GAC ACC CCA ACA AAC ACA AAG CAA CGG CCC AAG AGA AGC CTC AAG AAA<br>Asp Thr Pro Thr Asn Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Leu Lys Lys<br>1870 1875 1880      | 5845 |
| GCA GAC GTA GAG GAA GAA TTT TTA GCA TTC AGG AAA CTA ACA CCA TCA<br>Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Leu Thr Pro Ser<br>1885 1890 1895      | 5893 |
| GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACG CCT AAA GCA GCA GTA GGT GAA GAG AAA<br>Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Ala Ala Val Gly Glu Glu Lys<br>1900 1905 1910 1915 | 5941 |
| GAC ATC AAC ACA TTT GTG GGG ACT CCA GTG GAG AAA CTG GAC CTG CTA<br>Asp Ile Asn Thr Phe Val Gly Thr Pro Val Glu Lys Leu Asp Leu Leu<br>1920 1925 1930      | 5989 |
| GGA AAT TTA CCT GGC AGC AAG AGA CGG CCA CAA ACT CCT AAA GAA AAG<br>Gly Asn Leu Pro Gly Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys<br>1935 1940 1945      | 6037 |
| GCC AAG GCT CTA GAA GAT CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA<br>Ala Lys Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr<br>1950 1955 1960      | 6085 |
| CCA GGT CAC ACT GAG GAA TCA ATG ACC GAT GAC AAA ATC ACA GAA GTA<br>Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val<br>1965 1970 1975      | 6133 |
| TCC TGC AAA TCT CCA CAA CCA GAC CCA GTC AAA ACC CCA ACA AGC TCC<br>Ser Cys Lys Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Lys Thr Pro Thr Ser Ser<br>1980 1985 1990 1995 | 6181 |
| AAG CAA CGA CTC AAG ATA TCC TTG GGG AAA GTA GGT GTG AAA GAA GAG<br>Lys Gln Arg Leu Lys Ile Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu<br>2000 2005 2010      | 6229 |
| GTC CTA CCA GTC GGC AAG CTC ACA CAG ACG TCA GGG AAG ACC ACA CAG<br>Val Leu Pro Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Lys Thr Thr Gln<br>2015 2020 2025      | 6277 |
| ACA CAC-AGA GAG ACA GCA GGA GAT GGA AAG AGC ATC AAA GCG TTT AAG<br>Thr His Arg Glu Thr Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys<br>2030 2035 2040      | 6325 |
| GAA TCT GCA AAG CAG ATG CTG GAC CCA GCA AAC TAT GGA ACT GGG ATG<br>Glu Ser Ala Lys Gln Met Leu Asp Pro Ala Asn Tyr Gly Thr Gly Met<br>2045 2050 2055      | 6373 |
| GAG AGG TGG CCA AGA ACA CCT AAG GAA GAG GCC CAA TCA CTA GAA GAC<br>Glu Arg Trp Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp<br>2060 2065 2070 2075 | 6421 |
| CTG GCC GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GAC CAC ACT GAG GAA<br>Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Asp His Thr Glu Glu<br>2080 2085 2090      | 6469 |
| TCA ACA ACT GAT GAC AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT CCA CCA<br>Ser Thr Thr Asp Asp Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro<br>2095 2100 2105      | 6517 |

|   |      |
|---|------|
| CCA GAA TCA ATG GAC ACT CCA ACA AGC ACA AGG AGG CGG CCC AAA ACA<br>Pro Glu Ser Met Asp Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Arg Pro Lys Thr<br>2110 2115 2120      | 6565 |
| CCT TTG GGG AAA AGG GAT ATA GTG GAA GAG CTC TCA GCC CTG AAG CAG<br>Pro Leu Gly Lys Arg Asp Ile Val Glu Glu Leu Ser Ala Leu Lys Gln<br>2125 2130 2135      | 6613 |
| CTC ACA CAG ACC ACA CAC ACA GAC AAA GTA CCA GGA GAT GAG GAT AAA<br>Leu Thr Gln Thr Thr His Thr Asp Lys Val Pro Gly Asp Glu Asp Lys<br>2140 2145 2150 2155 | 6661 |
| GGC ATC AAC GTG TTC AGG GAA ACT GCA AAA CAG AAA CTG GAC CCA GCA<br>Gly Ile Asn Val Phe Arg Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala<br>2160 2165 2170      | 6709 |
| GCA AGT GTA ACT GGT AGC AAG AGG CAG CCA AGA ACT CCT AAG GGA AAA<br>Ala Ser Val Thr Gly Ser Lys Arg Gln Pro Arg Thr Pro Lys Gly Lys<br>2175 2180 2185      | 6757 |
| GCC CAA CCC CTA GAA GAC TTG GCT GGC TTG AAA GAG CTC TTC CAG ACA<br>Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Leu Lys Glu Leu Phe Gln Thr<br>2190 2195 2200      | 6805 |
| CCA GTA TGC ACT GAC AAG CCC ACG ACT CAC GAG AAA ACT ACC AAA ATA<br>Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile<br>2205 2210 2215      | 6853 |
| GCC TGC AGA TCT CCA CAA CCA GAC CCA GTG GGT ACC CCA ACA ATC TTC<br>Ala Cys Arg Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Gly Thr Pro Thr Ile Phe<br>2220 2225 2230 2235 | 6901 |
| AAG CCA CAG TCC AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAC GTA GAG GAA GAA<br>Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu<br>2240 2245 2250      | 6949 |
| TCC TTA GCA CTC AGG AAA CGA ACA CCA TCA GTA GGG AAA GCT ATG GAC<br>Ser Leu Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Val Gly Lys Ala Met Asp<br>2255 2260 2265      | 6997 |
| ACA CCC AAA CCA GCA GGA GGT GAT GAG AAA GAC ATG AAA GCA TTT ATG<br>Thr Pro Lys Pro Ala Gly Gly Asp Glu Lys Asp Met Lys Ala Phe Met<br>2270 2275 2280      | 7045 |
| GGA ACT CCA GTG CAG AAA TTG GAC CTG CCA GGA AAT TTA CCT GGC AGC<br>Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser<br>2285 2290 2295      | 7093 |
| AAA AGA TGG CCA CAA ACT CCT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC<br>Lys Arg Trp Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp<br>2300 2305 2310 2315 | 7141 |
| CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GGC ACT GAC AAG CCC<br>Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Thr Asp Lys Pro<br>2320 2325 2330      | 7189 |
| ACG ACT GAT GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT CCA CAA CCA<br>Thr Thr Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Gln Pro<br>2335 2340 2345      | 7237 |
| GAC CCA GTG GAC ACC CCA GCA AGC ACA AAG CAA CGG CCC AAG AGA AAC<br>Asp Pro Val Asp Thr Pro Ala Ser Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Asn<br>2350 2355 2360      | 7285 |

|   |      |
|---|------|
| CTC AGG AAA GCA GAC GTA GAG GAA GAA TTT TTA GCA CTC AGG AAA CGA<br>Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu Arg Lys Arg<br>2365 2370 2375      | 7333 |
| ACA CCA TCA GCA GGC AAA GCC ATG GAC ACC CCA AAA CCA GCA GTA AGT<br>Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met Asp Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser<br>2380 2385 2390 2395 | 7381 |
| GAT GAG AAA AAT ATC AAC ACA TTT GTG GAA ACT CCA GTG CAG AAA CTG<br>Asp Glu Lys Asn Ile Asn Thr Phe Val Glu Thr Pro Val Gln Lys Leu<br>2400 2405 2410      | 7429 |
| GAC CTG CTA GGA AAT TTA CCT GGC AGC AAG AGA CAG CCA CAG ACT CCT<br>Asp Leu Leu Gly Asn Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Pro Gln Thr Pro<br>2415 2420 2425      | 7477 |
| AAG GAA AAG GCT GAG GCT CTA GAG GAC CTG GTT GGC TTC AAA GAA CTC<br>Lys Glu Lys Ala Glu Ala Leu Glu Asp Leu Val Gly Phe Lys Glu Leu<br>2430 2435 2440      | 7525 |
| TTC CAG ACA CCA GGT CAC ACT GAG GAA TCA ATG ACT GAT GAC AAA ATC<br>Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile<br>2445 2450 2455      | 7573 |
| ACA GAA GTA TCC TGT AAA TCT CCA CAG CCA GAG TCA TTC AAA ACC TCA<br>Thr Glu Val Ser Cys Lys Ser Pro Gln Pro Glu Ser Phe Lys Thr Ser<br>2460 2465 2470 2475 | 7621 |
| AGA AGC TCC AAG CAA AGG CTC AAG ATA CCC CTG GTG AAA GTG GAC ATG<br>Arg Ser Ser Lys Gln Arg Leu Lys Ile Pro Leu Val Lys Val Asp Met<br>2480 2485 2490      | 7669 |
| AAA GAA GAG CCC CTA GCA GTC AGC AAG CTC ACA CGG ACA TCA GGG GAG<br>Lys Glu Glu Pro Leu Ala Val Ser Lys Leu Thr Arg Thr Ser Gly Glu<br>2495 2500 2505      | 7717 |
| ACT ACG CAA ACA CAC ACA GAG CCA ACA GGA GAT AGT AAG AGC ATC AAA<br>Thr Thr Gln Thr His Thr Glu Pro Thr Gly Asp Ser Lys Ser Ile Lys<br>2510 2515 2520      | 7765 |
| GCG TTT AAG GAG TCT CCA AAG CAG ATC CTG GAC CCA GCA GCA AGT GTA<br>Ala Phe Lys Glu Ser Pro Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val<br>2525 2530 2535      | 7813 |
| ACT GGT AGC AGG AGG CAG CTG AGA ACT CGT AAG GAA AAG GCC CGT GCT<br>Thr Gly Ser Arg Arg Gln Leu Arg Thr Arg Lys Glu Lys Ala Arg Ala<br>2540 2545 2550 2555 | 7861 |
| CTA GAA GAC CTG GTT GAC TTC AAA GAG CTC TTC TCA GCA CCA GGT CAC<br>Leu Glu Asp Leu Val Asp Phe Lys Glu Leu Phe Ser Ala Pro Gly His<br>2560 2565 2570      | 7909 |
| ACT GAA GAG TCA ATG ACT ATT GAC AAA AAC ACA AAA ATT CCC TGC AAA<br>Thr Glu Glu Ser Met Thr Ile Asp Lys Asn Thr Lys Ile Pro Cys Lys<br>2575 2580 2585      | 7957 |
| TCT CCC CCA CCA GAA CTA ACA GAC ACT GCC ACG AGC ACA AAG AGA TGC<br>Ser Pro Pro Pro Glu Leu Thr Asp Thr Ala Thr Ser Thr Lys Arg Cys<br>2590 2595 2600      | 8005 |
| CCC AAG ACA CGT CCC AGG AAA GAA GTA AAA GAG GAG CTC TCA GCA GTT<br>Pro Lys Thr Arg Pro Arg Lys Glu Val Lys Glu Glu Leu Ser Ala Val<br>2605 2610 2615      | 8053 |

|   |      |
|---|------|
| GAG AGG CTC ACG CAA ACA TCA GGG CAA AGC ACA CAC ACA CAC AAA GAA<br>Glu Arg Leu Thr Gln Thr Ser Gly Gln Ser Thr His Thr His Lys Glu<br>2620 2625 2630 2635 | 8101 |
| CCA GCA AGC GGT GAT GAG GGC ATC AAA GTA TTG AAG CAA CGT GCA AAG<br>Pro Ala Ser Gly Asp Glu Gly Ile Lys Val Leu Lys Gln Arg Ala Lys<br>2640 2645 2650      | 8149 |
| AAG AAA CCA AAC CCA GTA GAA GAG GAA CCC AGC AGG AGA AGG CCA AGA<br>Lys Lys Pro Asn Pro Val Glu Glu Glu Pro Ser Arg Arg Arg Pro Arg<br>2655 2660 2665      | 8197 |
| GCA CCT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTG GAA GAC CTG GCC GGC TTC ACA<br>Ala Pro Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Thr<br>2670 2675 2680      | 8245 |
| GAG CTC TCT GAA ACA TCA GGT CAC ACT CAG GAA TCA CTG ACT GCT GGC<br>Glu Leu Ser Glu Thr Ser Gly His Thr Gln Glu Ser Leu Thr Ala Gly<br>2685 2690 2695      | 8293 |
| AAA GCC ACT AAA ATA CCC TGC GAA TCT CCC CCA CTA GAA GTG GTA GAC<br>Lys Ala Thr Lys Ile Pro Cys Glu Ser Pro Pro Leu Glu Val Val Asp<br>2700 2705 2710 2715 | 8341 |
| ACC ACA GCA AGC ACA AAG AGG CAT CTC AGG ACA CGT GTG CAG AAG GTA<br>Thr Thr Ala Ser Thr Lys Arg His Leu Arg Thr Arg Val Gln Lys Val<br>2720 2725 2730      | 8389 |
| CAA GTA AAA GAA GAG CCT TCA GCA GTC AAG TTC ACA CAA ACA TCA GGG<br>Gln Val Lys Glu Glu Pro Ser Ala Val Lys Phe Thr Gln Thr Ser Gly<br>2735 2740 2745      | 8437 |
| GAA ACC ACG GAT GCA GAC AAA GAA CCA GCA GGT GAA GAT AAA GGC ATC<br>Glu Thr Thr Asp Ala Asp Lys Glu Pro Ala Gly Glu Asp Lys Gly Ile<br>2750 2755 2760      | 8485 |
| AAA GCA TTG AAG GAA TCT GCA AAA CAG ACA CCG GCT CCA GCA GCA AGT<br>Lys Ala Leu Lys Glu Ser Ala Lys Gln Thr Pro Ala Pro Ala Ala Ser<br>2765 2770 2775      | 8533 |
| GTA ACT GGC AGC AGG AGA CGG CCA AGA GCA CCC AGG GAA AGT GCC CAA<br>Val Thr Gly Ser Arg Arg Arg Pro Arg Ala Pro Arg Glu Ser Ala Gln<br>2780 2785 2790 2795 | 8581 |
| GCC ATA GAA GAC CTA GCT GGC TTC AAA GAC CCA GCA GCA GGT CAC ACT<br>Ala Ile Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Asp Pro Ala Ala Gly His Thr<br>2800 2805 2810      | 8629 |
| GAA GAA TCA ATG ACT GAT GAC AAA ACC ACT AAA ATA CCC TGC AAA TCA<br>Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Thr Thr Lys Ile Pro Cys Lys Ser<br>2815 2820 2825      | 8677 |
| TCA CCA GAA CTA GAA GAC ACC GCA ACA AGC TCA AAG AGA CGG CCC AGG<br>Ser Pro Glu Leu Glu Asp Thr Ala Thr Ser Ser Lys Arg Arg Pro Arg<br>2830 2835 2840      | 8725 |
| ACA CGT GCC CAG AAA GTA GAA GTG AAG GAG GAG CTG TTA GCA GTT GGC<br>Thr Arg Ala Gln Lys Val Glu Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala Val Gly<br>2845 2850 2855      | 8773 |
| AAG CTC ACA CAA ACC TCA GGG GAG ACC ACG CAC ACC GAC AAA GAG CCG<br>Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr Asp Lys Glu Pro<br>2860 2865 2870 2875 | 8821 |



|   |      |
|---|------|
| GTA GGT GAG GGC AAA GGC ACG AAA GCA TTT AAG CAA CCT GCA AAG CGG<br>Val Gly Glu Gly Lys Gly Thr Lys Ala Phe Lys Gln Pro Ala Lys Arg<br>2880 2885 2890      | 8869 |
| AAC GTG GAC GCA GAA GAT GTA ATT GGC AGC AGG AGA CAG CCA AGA GCA<br>Asn Val Asp Ala Glu Asp Val Ile Gly Ser Arg Arg Gln Pro Arg Ala<br>2895 2900 2905      | 8917 |
| CCT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTG GAA GAC CTG GCC AGC TTC CAA GAG<br>Pro Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Ser Phe Gln Glu<br>2910 2915 2920      | 8965 |
| CTC TCT CAA ACA CCA GGC CAC ACT GAG GAA CTG GCA AAT GGT GCT GCT<br>Leu Ser Gln Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Ala Asn Gly Ala Ala<br>2925 2930 2935      | 9013 |
| GAT AGC TTT ACA AGC GCT CCA AAG CAA ACA CCT GAC AGT GGA AAA CCT<br>Asp Ser Phe Thr Ser Ala Pro Lys Gln Thr Pro Asp Ser Gly Lys Pro<br>2940 2945 2950 2955 | 9061 |
| CTA AAA ATA TCC AGA AGA GTT CTT CGG GCC CCT AAA GTA GAA CCC GTG<br>Leu Lys Ile Ser Arg Arg Val Leu Arg Ala Pro Lys Val Glu Pro Val<br>2960 2965 2970      | 9109 |
| GGA GAC GTG GTA AGC ACC AGA GAC CCT GTA AAA TCA CAA AGC AAA AGC<br>Gly Asp Val Val Ser Thr Arg Asp Pro Val Lys Ser Gln Ser Lys Ser<br>2975 2980 2985      | 9157 |
| AAC ACT TCC CTG CCC CCA CTG CCC TTC AAG AGG GGA GGT GGC AAA GAT<br>Asn Thr Ser Leu Pro Pro Leu Pro Phe Lys Arg Gly Gly Lys Asp<br>2990 2995 3000          | 9205 |
| GGA AGC GTC ACG GGA ACC AAG AGG CTG CGC TGC ATG CCA GCA CCA GAG<br>Gly Ser Val Thr Gly Thr Lys Arg Leu Arg Cys Met Pro Ala Pro Glu<br>3005 3010 3015      | 9253 |
| GAA ATT GTG GAG GAG CTG CCA GCC AGC AAG AAG CAG AGG GTT GCT CCC<br>Glu Ile Val Glu Glu Leu Pro Ala Ser Lys Lys Gln Arg Val Ala Pro<br>3020 3025 3030 3035 | 9301 |
| AGG GCA AGA GGC AAA TCA TCC GAA CCC GTG GTC ATC ATG AAG AGA AGT<br>Arg Ala Arg Gly Lys Ser Ser Glu Pro Val Val Ile Met Lys Arg Ser<br>3040 3045 3050      | 9349 |
| TTG AGG ACT TCT GCA AAA AGA ATT GAA CCT GCG GAA GAG CTG AAC AGC<br>Leu Arg Thr Ser Ala Lys Arg Ile Glu Pro Ala Glu Glu Leu Asn Ser<br>3055 3060 3065      | 9397 |
| AAC GAC ATG AAA ACC AAC AAA GAG GAA CAC AAA TTA CAA GAC TCG GTC<br>Asn Asp Met Lys Thr Asn Lys Glu Glu His Lys Leu Gln Asp Ser Val<br>3070 3075 3080      | 9445 |
| CCT GAA AAT AAG GGA ATA TCC CTG CGC TCC AGA CGC CAA GAT AAG ACT<br>Pro Glu Asn Lys Gly Ile Ser Leu Arg Ser Arg Arg Gln Asp Lys Thr<br>3085 3090 3095      | 9493 |
| GAG GCA GAA CAG CAA ATA ACT GAG GTC TTT GTA TTA GCA GAA AGA ATA<br>Glu Ala Glu Gln Gln Ile Thr Glu Val Phe Val Leu Ala Glu Arg Ile<br>3100 3105 3110 3115 | 9541 |
| GAA ATA AAC AGA AAT GAA AAG AAG CCC ATG AAG ACC TCC CCA GAG ATG<br>Glu Ile Asn Arg Asn Glu Lys Lys Pro Met Lys Thr Ser Pro Glu Met<br>3120 3125 3130      | 9589 |

|   |       |
|---|-------|
| GAC ATT CAG AAT CCA GAT GAT GGA GCC CGG AAA CCC ATA CCT AGA GAC<br>Asp Ile Gln Asn Pro Asp Asp Gly Ala Arg Lys Pro Ile Pro Arg Asp<br>3135 3140 3145      | 9637  |
| AAA GTC ACT GAG AAC AAA AGG TGC TTG AGG TCT GCT AGA CAG AAT GAG<br>Lys Val Thr Glu Asn Lys Arg Cys Leu Arg Ser Ala Arg Gln Asn Glu<br>3150 3155 3160      | 9685  |
| AGC TCC CAG CCT AAG GTG GCA GAG GAG AGC GGA GGG CAG AAG AGT GCG<br>Ser Ser Gln Pro Lys Val Ala Glu Glu Ser Gly Gly Gln Lys Ser Ala<br>3165 3170 3175      | 9733  |
| AAG GTT CTC ATG CAG AAT CAG AAA GGG AAA GGA GAA GCA GGA AAT TCA<br>Lys Val Leu Met Gln Asn Gln Lys Gly Lys Gly Glu Ala Gly Asn Ser<br>3180 3185 3190 3195 | 9781  |
| GAC TCC ATG TGC CTG AGA TCA AGA AAG ACA AAA AGC CAG CCT GCA GCA<br>Asp Ser Met Cys Leu Arg Ser Arg Lys Thr Lys Ser Gln Pro Ala Ala<br>3200 3205 3210      | 9829  |
| AGC ACT TTG GAG AGC AAA TCT GTG CAG AGA GTA ACG CGG AGT GTC AAG<br>Ser Thr Leu Glu Ser Lys Ser Val Gln Arg Val Thr Arg Ser Val Lys<br>3215 3220 3225      | 9877  |
| AGG TGT GCA GAA AAT CCA AAG AAG GCT GAG GAC AAT GTG TGT GTC AAG<br>Arg Cys Ala Glu Asn Pro Lys Lys Ala Glu Asp Asn Val Cys Val Lys<br>3230 3235 3240      | 9925  |
| AAA ATA ACA ACC AGA AGT CAT AGG GAC AGT GAA GAT ATT TGACAGAAAA<br>Lys Ile Thr Thr Arg Ser His Arg Asp Ser Glu Asp Ile<br>3245 3250 3255                   | 9974  |
| ATCGAACTGG GAAAAATATA ATAAAGTTAG TTTTGTGATA AGTTCTAGTG CAGTTTTTGT   | 10034 |
| CATAAATTAC AAGTGAATTC TGTAAGTAAG GCTGTCAGTC TGCTTAAGGG AAGAAAACTT   | 10094 |
| TGGATTTGCT GGGTCTGAAT CGGCTTCATA AACTCCACTG GGAGCACTGC TGGGCTCCTG   | 10154 |
| GACTGAGAAT AGTTGAACAC CGGGGGCTTT GTGAAGGAGT CTGGGCCAAG GTTTGCCCTC   | 10214 |
| AGCTTTGCAG AATGAAGCCT TGAGGTCTGT CACCACCCAC AGCCACCCTA CAGCAGCCTT   | 10274 |
| AACTGTGACA CTTGCCACAC TGTGTCGTCG TTTGTTTGCC TATGTTCTCC AGGGCACGGT   | 10334 |
| GGCAGGAACA ACTATCCTCG TCTGTCCCAA CACTGAGCAG GCACTCGGTA AACACGAATG   | 10394 |
| AATGGATAAG CGCACGGATG AATGGAGCTT ACAAGATCTG TCTTTCCAAT GGCCGGGGGC   | 10454 |
| ATTTGGTCCC CAAATTAAGG CTATTGGACA TCTGCACAGG ACAGTCCTAT TTTTGATGTC   | 10514 |
| CTTTCCTTTC TGAAAATAAA GTTTTGTGCT TTGGAGAATG ACTCGTGAGC ACATCTTTAG   | 10574 |
| GGACCAAGAG TGACTTTCTG TAAGGAGTGA CTCGTGGCTT GCCTTGCTCT CTTGGGAATA   | 10634 |
| CTTTTCTAAC TAGGGTTGCT CTCACCTGAG ACATTCTCCA CCCGCGGAAT CTCAGGGTCC   | 10694 |
| CAGGCTGTGG GCCATCACGA CCTCAAACCTG GCTCCTAATC TCCAGCTTTC CTGTCATTGA  | 10754 |
| AAGCTTCGGA AGTTTACTGG CTCTGCTCCC GCCTGTTTTT TTTCTGACTC TATCTGGCAG   | 10814 |
| CCCAGTGCCA CCCAGTACAG GAAGTGACAC CAGTACTCTG TAAAGCATCA TCATCCTTGG   | 10874 |
| AGAGACTGAG CACTCAGCAC CTTCAGCCAC GATTTAGGA TCGCTTCCTT GTGAGCCGCT  | 10934 |

|             |             |             |            |            |            |       |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------|
| GCCTCCGAAA  | TCTCCTTTGA  | AGCCCAGACA  | TCTTTCTCCA | GCTTCAGACT | TGTAGATATA | 10994 |
| ACTCGTTCAT  | CTTCATTTAC  | TTTCCACTTT  | GCCCCCTGTC | CTCTCTGTGT | TCCCCAAATC | 11054 |
| AGAGAATAGC  | CCGCCATCCC  | CCAGATCACC  | TGTCTGGATT | CCTCCCCATT | CACCCACCTT | 11114 |
| GCCAGGTGCA  | GGTGAGGATG  | GTGCACCAGA  | CAGGGTAGCT | GTCCCCCAAA | ATGTGCCCTG | 11174 |
| TGCGGGCAGT  | GCCCTGTCTC  | CACGTTTGTT  | TCCCCAGTGT | CTGGCGGGGA | GCCAGGTGAC | 11234 |
| ATCATAAATA  | CTTGCTGAAT  | GAATGCAGAA  | ATCAGCGGTA | CTGACTTGTA | CTATATTGGC | 11294 |
| TGCCATGATA  | GGGTTCTCAC  | AGCGTCATCC  | ATGATCGTAA | GGGAGAATGA | CATTCTGCTT | 11354 |
| GAGGGAGGGA  | ATAGAAAGGG  | GCAGGGAGGG  | GACATCTGAG | GGCTTCACAG | GGCTGCAAAG | 11414 |
| GGTACAGGGA  | TTGCACCAGG  | GCAGAACAGG  | GGAGGGTGTT | CAAGGAAGAG | TGGCTCTTAG | 11474 |
| CAGAGGCACT  | TTGGAAGGTG  | TGAGGCATAA  | ATGCTTCCTT | CTACGTAGGC | CAACCTCAAA | 11534 |
| ACTTTCAGTA  | GGAATGTTGC  | TATGATCAAG  | TTGTTCTAAC | ACTTTAGACT | TAGTAGTAAT | 11594 |
| TATGAACCTC  | ACATAGAAAA  | ATTTTCATCCA | GCCATATGCC | TGTGGAGTGG | AATATTCTGT | 11654 |
| TTAGTAGAAA  | AATCCTTTAG  | AGTTCAGCTC  | TAACCAGAAA | TCTTGCTGAA | GTATGTCAGC | 11714 |
| ACCTTTTCTC  | ACCCTGGTAA  | GTACAGTATT  | TCAAGAGCAC | GCTAAGGGTG | GTTTTCATTT | 11774 |
| TACAGGGCTG  | TTGATGATGG  | GTTAAAAATG  | TTCATTTAAG | GGCTACCCCC | GTGTTTAATA | 11834 |
| GATGAACACC  | ACTTCTACAC  | AACCCTCCTT  | GGTACTGGGG | GAGGGAGAGA | TCTGACAAAT | 11894 |
| ACTGCCCATT  | CCCCTAGGCT  | GACTGGATTT  | GAGAACAAAT | ACCCACCCAT | TTCCACCATG | 11954 |
| GTATGGTAAC  | TTCTCTGAGC  | TTCACTTTCC  | AAGTGAATTT | CCATGTAATA | GGACATTCCC | 12014 |
| ATTAAATACA  | AGCTGTTTTT  | ACTTTTTTCGC | CTCCCAGGGC | CTGTGCGATC | TGGTCCCCCA | 12074 |
| GCCTCTCTTG  | GGCTTTCTTA  | CACTAACTCT  | GTACCTACCA | TCTCCTGCCT | CCCTTAGGCA | 12134 |
| GGCACCTCCA  | ACCACCACAC  | ACTCCCTGCT  | GTTTTCCCTG | CCTGGAACCT | TCCCACCAGC | 12194 |
| CCCACCAAGA  | TCATTTTCATC | CAGTCCTGAG  | CTCAGCTTAA | GGGAGGCTTC | TTGCCTGTGG | 12254 |
| GTTCCCTCAC  | CCCCATGCCT  | GTCCCTCAGG  | CTGGGGCAGG | TTCTTAGTTT | GCCTGGAATT | 12314 |
| GTTCTGTACC  | TCTTTGTAGC  | ACGTAGTGTT  | GTGAAACTAA | GCCACTAATT | GAGTTTCTGG | 12374 |
| CTCCCCCTCCT | GGGGTTGTAA  | GTTTTGTTCA  | TTCATGAGGG | CCGACTGTAT | TTCTGCGTTA | 12434 |
| CTGTATCCCA  | GTGACCAGCC  | ACAGGAGATG  | TCCAATAAAG | TATGTGATGA | AATGGTCTT  | 12493 |

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
  - (A) LÄNGE: 3256 Aminosäuren
  - (B) ART: Aminosäure
  - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Met Trp Pro Thr Arg Arg Leu Val Thr Ile Lys Arg Ser Gly Val Asp

| 1          |            |            |            | 5          |            |            |            | 10         |            |            |            | 15         |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Gly        | Pro        | His        | Phe<br>20  | Pro        | Leu        | Ser        | Leu        | Ser<br>25  | Thr        | Cys        | Leu        | Phe        | Gly<br>30  | Arg        | Gly        |
| Ile        | Glu        | Cys<br>35  | Asp        | Ile        | Arg        | Ile        | Gln<br>40  | Leu        | Pro        | Val        | Val        | Ser<br>45  | Lys        | Gln        | His        |
| Cys        | Lys<br>50  | Val        | Glu        | Ile        | His        | Glu<br>55  | Gln        | Glu        | Ala        | Ile        | Leu<br>60  | His        | Asn        | Phe        | Ser        |
| Ser<br>65  | Thr        | Asn        | Pro        | Thr        | Gln<br>70  | Val        | Asn        | Gly        | Ser        | Val<br>75  | Ile        | Asp        | Glu        | Pro        | Val<br>80  |
| Arg        | Leu        | Lys        | His        | Gly<br>85  | Asp        | Val        | Ile        | Thr        | Ile<br>90  | Ile        | Asp        | Arg        | Ser        | Phe<br>95  | Arg        |
| Tyr        | Glu        | Asn        | Glu<br>100 | Ser        | Leu        | Gln        | Asn        | Gly<br>105 | Arg        | Lys        | Ser        | Thr        | Glu<br>110 | Phe        | Pro        |
| Arg        | Lys        | Ile<br>115 | Arg        | Glu        | Gln        | Glu        | Pro<br>120 | Ala        | Arg        | Arg        | Val        | Ser<br>125 | Arg        | Ser        | Ser        |
| Phe        | Ser<br>130 | Ser        | Asp        | Pro        | Asp        | Glu<br>135 | Lys        | Ala        | Gln        | Asp        | Ser<br>140 | Lys        | Ala        | Tyr        | Ser        |
| Lys<br>145 | Ile        | Thr        | Glu        | Gly        | Lys<br>150 | Val        | Ser        | Gly        | Asn        | Pro<br>155 | Gln        | Val        | His        | Ile        | Lys<br>160 |
| Asn        | Val        | Lys        | Glu        | Asp<br>165 | Ser        | Thr        | Ala        | Asp        | Asp<br>170 | Ser        | Lys        | Asp        | Ser        | Val<br>175 | Ala        |
| Gln        | Gly        | Thr        | Thr<br>180 | Asn        | Val        | His        | Ser        | Ser<br>185 | Glu        | His        | Ala        | Gly        | Arg<br>190 | Asn        | Gly        |
| Arg        | Asn        | Ala<br>195 | Ala        | Asp        | Pro        | Ile        | Ser<br>200 | Gly        | Asp        | Phe        | Lys        | Glu<br>205 | Ile        | Ser        | Ser        |
| Val        | Lys<br>210 | Leu        | Val        | Ser        | Arg        | Tyr<br>215 | Gly        | Glu        | Leu        | Lys        | Ser<br>220 | Val        | Pro        | Thr        | Thr        |
| Gln<br>225 | Cys        | Leu        | Asp        | Asn        | Ser<br>230 | Lys        | Lys        | Asn        | Glu        | Ser<br>235 | Pro        | Phe        | Trp        | Lys        | Leu<br>240 |
| Tyr        | Glu        | Ser        | Val        | Lys<br>245 | Lys        | Glu        | Leu        | Asp        | Val<br>250 | Lys        | Ser        | Gln        | Lys        | Glu<br>255 | Asn        |
| Val        | Leu        | Gln        | Tyr<br>260 | Cys        | Arg        | Lys        | Ser        | Gly<br>265 | Leu        | Gln        | Thr        | Asp        | Tyr<br>270 | Ala        | Thr        |
| Glu        | Lys        | Glu<br>275 | Ser        | Ala        | Asp        | Gly        | Leu<br>280 | Gln        | Gly        | Glu        | Thr        | Gln<br>285 | Leu        | Leu        | Val        |
| Ser        | Arg<br>290 | Lys        | Ser        | Arg        | Pro        | Lys<br>295 | Ser        | Gly        | Gly        | Ser        | Gly<br>300 | His        | Ala        | Val        | Ala        |
| Glu<br>305 | Pro        | Ala        | Ser        | Pro        | Glu<br>310 | Gln        | Glu        | Leu        | Asp        | Gln<br>315 | Asn        | Lys        | Gly        | Lys        | Gly<br>320 |
| Arg        | Asp        | Val        | Glu        | Ser<br>325 | Val        | Gln        | Thr        | Pro        | Ser<br>330 | Lys        | Ala        | Val        | Gly        | Ala<br>335 | Ser        |
| Phe        | Pro        | Leu        | Tyr<br>340 | Glu        | Pro        | Ala        | Lys        | Met<br>345 | Lys        | Thr        | Pro        | Val        | Gln<br>350 | Tyr        | Ser        |

Gln Gln Gln Asn Ser Pro Gln Lys His Lys Asn Lys Asp Leu Tyr Thr  
355 360 365

Thr Gly Arg Arg Glu Ser Val Asn Leu Gly Lys Ser Glu Gly Phe Lys  
370 375 380

Ala Gly Asp Lys Thr Leu Thr Pro Arg Lys Leu Ser Thr Arg Asn Arg  
385 390 395 400

Thr Pro Ala Lys Val Glu Asp Ala Ala Asp Ser Ala Thr Lys Pro Glu  
405 410 415

Asn Leu Ser Ser Lys Thr Arg Gly Ser Ile Pro Thr Asp Val Glu Val  
420 425 430

Leu Pro Thr Glu Thr Glu Ile His Asn Glu Pro Phe Leu Thr Leu Trp  
435 440 445

Leu Thr Gln Val Glu Arg Lys Ile Gln Lys Asp Ser Leu Ser Lys Pro  
450 455 460

Glu Lys Leu Gly Thr Thr Ala Gly Gln Met Cys Ser Gly Leu Pro Gly  
465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Asn Phe Gly Asp Ser Ile Asn Glu Ser  
485 490 495

Glu Gly Ile Pro Leu Lys Arg Arg Arg Val Ser Phe Gly Gly His Leu  
500 505 510

Arg Pro Glu Leu Phe Asp Glu Asn Leu Pro Pro Asn Thr Pro Leu Lys  
515 520 525

Arg Gly Glu Ala Pro Thr Lys Arg Lys Ser Leu Val Met His Thr Pro  
530 535 540

Pro Val Leu Lys Lys Ile Ile Lys Glu Gln Pro Gln Pro Ser Gly Lys  
545 550 555 560

Gln Glu Ser Gly Ser Glu Ile His Val Glu Val Lys Ala Gln Ser Leu  
565 570 575

Val Ile Ser Pro Pro Ala Pro Ser Pro Arg Lys Thr Pro Val Ala Ser  
580 585 590

Asp Gln Arg Arg Arg Ser Cys Lys Thr Ala Pro Ala Ser Ser Ser Lys  
595 600 605

Ser Gln Thr Glu Val Pro Lys Arg Gly Gly Glu Arg Val Ala Thr Cys  
610 615 620

Leu Gln Lys Arg Val Ser Ile Ser Arg Ser Gln His Asp Ile Leu Gln  
625 630 635 640

Met Ile Cys Ser Lys Arg Arg Ser Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Ile  
645 650 655

Val Ala Lys Ser Trp Ala Asp Val Val Lys Leu Gly Ala Lys Gln Thr  
660 665 670

Gln Thr Lys Val Ile Lys His Gly Pro Gln Arg Ser Met Asn Lys Arg  
675 680 685

Gln Arg Arg Pro Ala Thr Pro Lys Lys Pro Val Gly Glu Val His Ser

| 690        |             |            |            |            | 695         |             |             |            |            | 700         |             |             |            |            |             |
|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|
| Gln<br>705 | Phe         | Ser        | Thr        | Gly        | His<br>710  | Ala         | Asn         | Ser        | Pro        | Cys<br>715  | Thr         | Ile         | Ile        | Ile        | Gly<br>720  |
| Lys        | Ala         | His        | Thr        | Glu<br>725 | Lys         | Val         | His         | Val        | Pro<br>730 | Ala         | Arg         | Pro         | Tyr        | Arg<br>735 | Val         |
| Leu        | Asn         | Asn        | Phe<br>740 | Ile        | Ser         | Asn         | Gln         | Lys<br>745 | Met        | Asp         | Phe         | Lys         | Glu<br>750 | Asp        | Leu         |
| Ser        | Gly         | Ile<br>755 | Ala        | Glu        | Met         | Phe         | Lys<br>760  | Thr        | Pro        | Val         | Lys         | Glu<br>765  | Gln        | Pro        | Gln         |
| Leu        | Thr<br>770  | Ser        | Thr        | Cys        | His         | Ile<br>775  | Ala         | Ile        | Ser        | Asn         | Ser<br>780  | Glu         | Asn        | Leu        | Leu         |
| Gly<br>785 | Lys         | Gln        | Phe        | Gln        | Gly<br>790  | Thr         | Asp         | Ser        | Gly        | Glu<br>795  | Glu         | Pro         | Leu        | Leu        | Pro<br>800  |
| Thr        | Ser         | Glu        | Ser        | Phe<br>805 | Gly         | Gly         | Asn         | Val        | Phe<br>810 | Phe         | Ser         | Ala         | Gln        | Asn<br>815 | Ala         |
| Ala        | Lys         | Gln        | Pro<br>820 | Ser        | Asp         | Lys         | Cys         | Ser        | Ala        | Ser         | Pro         | Pro         | Leu<br>830 | Arg        | Arg         |
| Gln        | Cys         | Ile<br>835 | Arg        | Glu        | Asn         | Gly         | Asn         | Val        | Ala        | Lys         | Thr         | Pro<br>845  | Arg        | Asn        | Thr         |
| Tyr        | Lys<br>850  | Met        | Thr        | Ser        | Leu         | Glu<br>855  | Thr         | Lys        | Thr        | Ser         | Asp<br>860  | Thr         | Glu        | Thr        | Glu         |
| Pro        | Ser         | Lys        | Thr        | Val        | Ser<br>870  | Thr         | Val         | Asn        | Arg        | Ser<br>875  | Gly         | Arg         | Ser        | Thr        | Glu<br>880  |
| Phe        | Arg         | Asn        | Ile        | Gln<br>885 | Lys         | Leu         | Pro         | Val        | Glu<br>890 | Ser         | Lys         | Ser         | Glu        | Glu<br>895 | Thr         |
| Asn        | Thr         | Glu        | Ile<br>900 | Val        | Glu         | Cys         | Ile         | Leu<br>905 | Lys        | Arg         | Gly         | Gln         | Lys<br>910 | Ala        | Thr         |
| Leu        | Leu         | Gln<br>915 | Gln        | Arg        | Arg         | Glu         | Gly<br>920  | Glu        | Met        | Lys         | Glu         | Ile<br>925  | Glu        | Arg        | Pro         |
| Phe        | Glu<br>930  | Thr        | Tyr        | Lys        | Glu         | Asn<br>935  | Ile         | Glu        | Leu        | Lys         | Glu<br>940  | Asn         | Asp        | Glu        | Lys         |
| Met        | Lys         | Ala        | Met        | Lys        | Arg<br>950  | Ser         | Arg         | Thr        | Trp        | Gly<br>955  | Gln         | Lys         | Cys        | Ala        | Pro<br>960  |
| Met        | Ser         | Asp        | Leu        | Thr<br>965 | Asp         | Leu         | Lys         | Ser        | Leu<br>970 | Pro         | Asp         | Thr         | Glu        | Leu<br>975 | Met         |
| Lys        | Asp         | Thr        | Ala<br>980 | Arg        | Gly         | Gln         | Asn         | Leu<br>985 | Gln        | Thr         | Gln         | Asp<br>990  | His        | Ala        |             |
| Lys        | Ala         | Pro        | Lys        | Ser        | Glu         | Lys         | Gly<br>1000 | Lys        | Ile        | Thr         | Lys         | Met<br>1005 | Pro        | Cys        | Gln         |
| Ser        | Leu<br>1010 | Gln        | Pro        | Glu        | Pro         | Ile<br>1015 | Asn         | Thr        | Pro        | Thr         | His<br>1020 | Thr         | Lys        | Gln        | Gln         |
| Leu        | Lys         | Ala        | Ser        | Leu        | Gly<br>1030 | Lys         | Val         | Gly        | Val        | Lys<br>1035 | Glu         | Glu         | Leu        | Leu        | Ala<br>1040 |

Val Gly Lys Phe Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr His Arg  
1045 1050 1055

Glu Pro Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Arg Thr Phe Lys Glu Ser Pro  
1060 1065 1070

Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Arg Val Thr Gly Met Lys Lys Trp  
1075 1080 1085

Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp Leu Ala Gly  
1090 1095 1100

Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Pro Ser Glu Glu Ser Met Thr  
1105 1110 1115 1120

Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu Ser  
1125 1130 1135

Val Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Trp Pro Lys Arg Ser Leu Arg  
1140 1145 1150

Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu Arg Lys Leu Thr Pro  
1155 1160 1165

Ser Ala Gly Lys Ala Met Leu Thr Pro Lys Pro Ala Gly Gly Asp Glu  
1170 1175 1180

Lys Asp Ile Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu  
1185 1190 1195 1200

Ala Gly Thr Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Leu Gln Thr Pro Lys Glu  
1205 1210 1215

Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln  
1220 1225 1230

Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys  
1235 1240 1245

Ile Pro Cys Asp Ser Pro Gln Ser Asp Pro Val Asp Thr Pro Thr Ser  
1250 1255 1260

Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Ile Arg Lys Ala Asp Val Glu Gly  
1265 1270 1275 1280

Glu Leu Leu Ala Cys Arg Asn Leu Met Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met  
1285 1290 1295

His Thr Pro Lys Pro Ser Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Ile Ile Phe  
1300 1305 1310

Val Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr Glu Asn Leu Thr Gly  
1315 1320 1325

Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ala Leu Glu  
1330 1335 1340

Asp Leu Thr Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu  
1345 1350 1355 1360

Glu Ala Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys Met Pro Cys Glu Ser Ser  
1365 1370 1375

Pro Pro Glu Ser Ala Asp Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Gln Pro Lys

| 1380   | 1385 | 1390 |
|--|------|------|
| Thr Pro Leu Glu Lys Arg Asp Val Gln Lys Glu Leu Ser Ala Leu Lys<br>1395 1400 1405      |      |      |
| Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr Asp Lys Val Pro<br>1410 1415 1420      |      |      |
| Gly Gly Glu Asp Lys Ser Ile Asn Ala Phe Arg Glu Thr Ala Lys Gln<br>1425 1430 1435 1440 |      |      |
| Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Lys Arg His Pro Lys<br>1445 1450 1455      |      |      |
| Thr Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Trp Lys Glu<br>1460 1465 1470      |      |      |
| Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro Thr Thr His Glu Lys<br>1475 1480 1485      |      |      |
| Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Gln Pro Asp Pro Val Asp Thr Pro<br>1490 1495 1500      |      |      |
| Thr Ser Ser Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu Arg Lys Val Asp Val<br>1505 1510 1515 1520 |      |      |
| Glu Glu Glu Phe Phe Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Ala Gly Lys<br>1525 1530 1535      |      |      |
| Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Gly Glu Lys Asn Ile Tyr<br>1540 1545 1550      |      |      |
| Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr Glu Asn Leu<br>1555 1560 1565      |      |      |
| Thr Gly Ser Lys Arg Arg Leu Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala<br>1570 1575 1580      |      |      |
| Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Arg Gly His<br>1585 1590 1595 1600 |      |      |
| Thr Glu Glu Ser Met Thr Asn Asp Lys Thr Ala Lys Val Ala Cys Lys<br>1605 1610 1615      |      |      |
| Ser Ser Gln Pro Asp Leu Asp Lys Asn Pro Ala Ser Ser Lys Arg Arg<br>1620 1625 1630      |      |      |
| Leu Lys Thr Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala<br>1635 1640 1645      |      |      |
| Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr His Thr<br>1650 1655 1660      |      |      |
| Glu Pro Thr Gly Asp Gly Lys Ser Met Lys Ala Phe Met Glu Ser Pro<br>1665 1670 1675 1680 |      |      |
| Lys Gln Ile Leu Asp Ser Ala Ala Ser Leu Thr Gly Ser Lys Arg Gln<br>1685 1690 1695      |      |      |
| Leu Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ser Glu Val Pro Glu Asp Leu Ala Gly<br>1700 1705 1710      |      |      |
| Phe Ile Glu Leu Phe Gln Thr Pro Ser His Thr Lys Glu Ser Met Thr<br>1715 1720 1725      |      |      |



Asn Glu Lys Thr Thr Lys Val Ser Tyr Arg Ala Ser Gln Pro Asp Leu  
1730 1735 1740

Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Pro Lys Arg Ser Leu Arg  
1745 1750 1755 1760

Lys Ala Asp Thr Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Gln Thr Pro  
1765 1770 1775

Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Gly Glu Glu  
1780 1785 1790

Lys Asp Ile Asn Thr Phe Leu Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Gln  
1795 1800 1805

Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Asn Arg Arg Leu Gln Thr Arg Lys Glu  
1810 1815 1820

Lys Ala Gln Ala Leu Glu Glu Leu Thr Gly Phe Arg Glu Leu Phe Gln  
1825 1830 1835 1840

Thr Pro Cys Thr Asp Asn Pro Thr Ala Asp Glu Lys Thr Thr Lys Lys  
1845 1850 1855

Ile Leu Cys Lys Ser Pro Gln Ser Asp Pro Ala Asp Thr Pro Thr Asn  
1860 1865 1870

Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Leu Lys Lys Ala Asp Val Glu Glu  
1875 1880 1885

Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Leu Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met  
1890 1895 1900

His Thr Pro Lys Ala Ala Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Asn Thr Phe  
1905 1910 1915 1920

Val Gly Thr Pro Val Glu Lys Leu Asp Leu Leu Gly Asn Leu Pro Gly  
1925 1930 1935

Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Lys Ala Leu Glu  
1940 1945 1950

Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu  
1955 1960 1965

Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val Ser Cys Lys Ser Pro  
1970 1975 1980

Gln Pro Asp Pro Val Lys Thr Pro Thr Ser Ser Lys Gln Arg Leu Lys  
1985 1990 1995 2000

Ile Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Val Leu Pro Val Gly  
2005 2010 2015

Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Lys Thr Thr Gln Thr His Arg Glu Thr  
2020 2025 2030

Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys Glu Ser Ala Lys Gln  
2035 2040 2045

Met Leu Asp Pro Ala Asn Tyr Gly Thr Gly Met Glu Arg Trp Pro Arg  
2050 2055 2060

Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys

| 2065  | 2070 | 2075                | 2080 |
|---|------|---------------------|------|
| Glu Leu Phe Gln Thr Pro Asp His Thr                             | 2085 | Glu Glu Ser Thr Thr | 2095 |
| Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu Ser Met Asp | 2100 | 2105                | 2110 |
| Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Arg Pro Lys Thr Pro Leu Gly Lys Arg | 2115 | 2120                | 2125 |
| Asp Ile Val Glu Glu Leu Ser Ala Leu Lys Gln Leu Thr Gln Thr Thr | 2130 | 2135                | 2140 |
| His Thr Asp Lys Val Pro Gly Asp Glu Asp Lys Gly Ile Asn Val Phe | 2145 | 2150                | 2155 |
| Arg Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly | 2165 | 2170                | 2175 |
| Ser Lys Arg Gln Pro Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ala Gln Pro Leu Glu | 2180 | 2185                | 2190 |
| Asp Leu Ala Gly Leu Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp | 2195 | 2200                | 2205 |
| Lys Pro Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Pro | 2210 | 2215                | 2220 |
| Gln Pro Asp Pro Val Gly Thr Pro Thr Ile Phe Lys Pro Gln Ser Lys | 2225 | 2230                | 2235 |
| Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Ser Leu Ala Leu Arg | 2245 | 2250                | 2255 |
| Lys Arg Thr Pro Ser Val Gly Lys Ala Met Asp Thr Pro Lys Pro Ala | 2260 | 2265                | 2270 |
| Gly Gly Asp Glu Lys Asp Met Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln | 2275 | 2280                | 2285 |
| Lys Leu Asp Leu Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Lys Arg Trp Pro Gln | 2290 | 2295                | 2300 |
| Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys | 2305 | 2310                | 2315 |
| Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Thr Asp Lys Pro Thr Thr Asp Glu Lys | 2325 | 2330                | 2335 |
| Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Asp Thr | 2340 | 2345                | 2350 |
| Pro Ala Ser Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Asn Leu Arg Lys Ala Asp | 2355 | 2360                | 2365 |
| Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Ala Gly | 2370 | 2375                | 2380 |
| Lys Ala Met Asp Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Asp Glu Lys Asn Ile | 2385 | 2390                | 2395 |
| Asn Thr Phe Val Glu Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Leu Gly Asn | 2405 | 2410                | 2415 |

Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Glu  
 2420 2425 2430  
 Ala Leu Glu Asp Leu Val Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly  
 2435 2440 2445  
 His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val Ser Cys  
 2450 2455 2460  
 Lys Ser Pro Gln Pro Glu Ser Phe Lys Thr Ser Arg Ser Ser Lys Gln  
 2465 2470 2475 2480  
 Arg Leu Lys Ile Pro Leu Val Lys Val Asp Met Lys Glu Glu Pro Leu  
 2485 2490 2495  
 Ala Val Ser Lys Leu Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr Thr Gln Thr His  
 2500 2505 2510  
 Thr Glu Pro Thr Gly Asp Ser Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys Glu Ser  
 2515 2520 2525  
 Pro Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Arg Arg  
 2530 2535 2540  
 Gln Leu Arg Thr Arg Lys Glu Lys Ala Arg Ala Leu Glu Asp Leu Val  
 2545 2550 2555 2560  
 Asp Phe Lys Glu Leu Phe Ser Ala Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met  
 2565 2570 2575  
 Thr Ile Asp Lys Asn Thr Lys Ile Pro Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu  
 2580 2585 2590  
 Leu Thr Asp Thr Ala Thr Ser Thr Lys Arg Cys Pro Lys Thr Arg Pro  
 2595 2600 2605  
 Arg Lys Glu Val Lys Glu Glu Leu Ser Ala Val Glu Arg Leu Thr Gln  
 2610 2615 2620  
 Thr Ser Gly Gln Ser Thr His Thr His Lys Glu Pro Ala Ser Gly Asp  
 2625 2630 2635 2640  
 Glu Gly Ile Lys Val Leu Lys Gln Arg Ala Lys Lys Lys Pro Asn Pro  
 2645 2650 2655  
 Val Glu Glu Glu Pro Ser Arg Arg Arg Pro Arg Ala Pro Lys Glu Lys  
 2660 2665 2670  
 Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Thr Glu Leu Ser Glu Thr  
 2675 2680 2685  
 Ser Gly His Thr Gln Glu Ser Leu Thr Ala Gly Lys Ala Thr Lys Ile  
 2690 2695 2700  
 Pro Cys Glu Ser Pro Pro Leu Glu Val Val Asp Thr Thr Ala Ser Thr  
 2705 2710 2715 2720  
 Lys Arg His Leu Arg Thr Arg Val Gln Lys Val Gln Val Lys Glu Glu  
 2725 2730 2735  
 Pro Ser Ala Val Lys Phe Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr Asp Ala  
 2740 2745 2750  
 Asp Lys Glu Pro Ala Gly Glu Asp Lys Gly Ile Lys Ala Leu Lys Glu

| 2755 |      |     |      |      | 2760 |      |      |      |      | 2765 |      |      |      |      |      |
|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ser  | Ala  | Lys | Gln  | Thr  | Pro  | Ala  | Pro  | Ala  | Ala  | Ser  | Val  | Thr  | Gly  | Ser  | Arg  |
| 2770 |      |     |      |      |      | 2775 |      |      |      |      | 2780 |      |      |      |      |
| Arg  | Arg  | Pro | Arg  | Ala  | Pro  | Arg  | Glu  | Ser  | Ala  | Gln  | Ala  | Ile  | Glu  | Asp  | Leu  |
| 2785 |      |     |      |      |      | 2790 |      |      |      |      | 2795 |      |      |      | 2800 |
| Ala  | Gly  | Phe | Lys  | Asp  | Pro  | Ala  | Ala  | Gly  | His  | Thr  | Glu  | Glu  | Ser  | Met  | Thr  |
|      |      |     |      | 2805 |      |      |      |      | 2810 |      |      |      |      | 2815 |      |
| Asp  | Asp  | Lys | Thr  | Thr  | Lys  | Ile  | Pro  | Cys  | Lys  | Ser  | Ser  | Pro  | Glu  | Leu  | Glu  |
|      |      |     | 2820 |      |      |      |      | 2825 |      |      |      |      | 2830 |      |      |
| Asp  | Thr  | Ala | Thr  | Ser  | Ser  | Lys  | Arg  | Arg  | Pro  | Arg  | Thr  | Arg  | Ala  | Gln  | Lys  |
|      | 2835 |     |      |      |      |      | 2840 |      |      |      |      | 2845 |      |      |      |
| Val  | Glu  | Val | Lys  | Glu  | Glu  | Leu  | Leu  | Ala  | Val  | Gly  | Lys  | Leu  | Thr  | Gln  | Thr  |
|      | 2850 |     |      |      |      | 2855 |      |      |      |      | 2860 |      |      |      |      |
| Ser  | Gly  | Glu | Thr  | Thr  | His  | Thr  | Asp  | Lys  | Glu  | Pro  | Val  | Gly  | Glu  | Gly  | Lys  |
| 2865 |      |     |      |      |      | 2870 |      |      |      |      | 2875 |      |      |      | 2880 |
| Gly  | Thr  | Lys | Ala  | Phe  | Lys  | Gln  | Pro  | Ala  | Lys  | Arg  | Asn  | Val  | Asp  | Ala  | Glu  |
|      |      |     |      | 2885 |      |      |      |      | 2890 |      |      |      |      | 2895 |      |
| Asp  | Val  | Ile | Gly  | Ser  | Arg  | Arg  | Gln  | Pro  | Arg  | Ala  | Pro  | Lys  | Glu  | Lys  | Ala  |
|      |      |     | 2900 |      |      |      |      | 2905 |      |      |      |      | 2910 |      |      |
| Gln  | Pro  | Leu | Glu  | Asp  | Leu  | Ala  | Ser  | Phe  | Gln  | Glu  | Leu  | Ser  | Gln  | Thr  | Pro  |
|      | 2915 |     |      |      |      | 2920 |      |      |      |      | 2925 |      |      |      |      |
| Gly  | His  | Thr | Glu  | Glu  | Leu  | Ala  | Asn  | Gly  | Ala  | Ala  | Asp  | Ser  | Phe  | Thr  | Ser  |
|      | 2930 |     |      |      |      | 2935 |      |      |      |      | 2940 |      |      |      |      |
| Ala  | Pro  | Lys | Gln  | Thr  | Pro  | Asp  | Ser  | Gly  | Lys  | Pro  | Leu  | Lys  | Ile  | Ser  | Arg  |
| 2945 |      |     |      |      |      | 2950 |      |      |      |      | 2955 |      |      |      | 2960 |
| Arg  | Val  | Leu | Arg  | Ala  | Pro  | Lys  | Val  | Glu  | Pro  | Val  | Gly  | Asp  | Val  | Val  | Ser  |
|      |      |     |      | 2965 |      |      |      | 2970 |      |      |      |      | 2975 |      |      |
| Thr  | Arg  | Asp | Pro  | Val  | Lys  | Ser  | Gln  | Ser  | Lys  | Ser  | Asn  | Thr  | Ser  | Leu  | Pro  |
|      |      |     | 2980 |      |      |      |      | 2985 |      |      |      |      | 2990 |      |      |
| Pro  | Leu  | Pro | Phe  | Lys  | Arg  | Gly  | Gly  | Gly  | Lys  | Asp  | Gly  | Ser  | Val  | Thr  | Gly  |
|      | 2995 |     |      |      |      | 3000 |      |      |      |      | 3005 |      |      |      |      |
| Thr  | Lys  | Arg | Leu  | Arg  | Cys  | Met  | Pro  | Ala  | Pro  | Glu  | Glu  | Ile  | Val  | Glu  | Glu  |
|      | 3010 |     |      |      |      | 3015 |      |      |      |      | 3020 |      |      |      |      |
| Leu  | Pro  | Ala | Ser  | Lys  | Lys  | Gln  | Arg  | Val  | Ala  | Pro  | Arg  | Ala  | Arg  | Gly  | Lys  |
| 3025 |      |     |      |      |      | 3030 |      |      |      |      | 3035 |      |      |      | 3040 |
| Ser  | Ser  | Glu | Pro  | Val  | Val  | Ile  | Met  | Lys  | Arg  | Ser  | Leu  | Arg  | Thr  | Ser  | Ala  |
|      |      |     |      | 3045 |      |      |      | 3050 |      |      |      |      | 3055 |      |      |
| Lys  | Arg  | Ile | Glu  | Pro  | Ala  | Glu  | Glu  | Leu  | Asn  | Ser  | Asn  | Asp  | Met  | Lys  | Thr  |
|      |      |     | 3060 |      |      |      |      | 3065 |      |      |      |      | 3070 |      |      |
| Asn  | Lys  | Glu | Glu  | His  | Lys  | Leu  | Gln  | Asp  | Ser  | Val  | Pro  | Glu  | Asn  | Lys  | Gly  |
|      | 3075 |     |      |      |      | 3080 |      |      |      |      |      | 3085 |      |      |      |
| Ile  | Ser  | Leu | Arg  | Ser  | Arg  | Arg  | Gln  | Asp  | Lys  | Thr  | Glu  | Ala  | Glu  | Gln  | Gln  |
|      | 3090 |     |      |      |      | 3095 |      |      |      |      | 3100 |      |      |      |      |

Ile Thr Glu Val Phe Val Leu Ala Glu Arg Ile Glu Ile Asn Arg Asn  
3105 3110 3115 3120  
Glu Lys Lys Pro Met Lys Thr Ser Pro Glu Met Asp Ile Gln Asn Pro  
3125 3130 3135  
Asp Asp Gly Ala Arg Lys Pro Ile Pro Arg Asp Lys Val Thr Glu Asn  
3140 3145 3150  
Lys Arg Cys Leu Arg Ser Ala Arg Gln Asn Glu Ser Ser Gln Pro Lys  
3155 3160 3165  
Val Ala Glu Glu Ser Gly Gly Gln Lys Ser Ala Lys Val Leu Met Gln  
3170 3175 3180  
Asn Gln Lys Gly Lys Gly Glu Ala Gly Asn Ser Asp Ser Met Cys Leu  
3185 3190 3195 3200  
) Arg Ser Arg Lys Thr Lys Ser Gln Pro Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser  
3205 3210 3215  
Lys Ser Val Gln Arg Val Thr Arg Ser Val Lys Arg Cys Ala Glu Asn  
3220 3225 3230  
Pro Lys Lys Ala Glu Asp Asn Val Cys Val Lys Lys Ile Thr Thr Arg  
3235 3240 3245  
Ser His Arg Asp Ser Glu Asp Ile  
3250 3255

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 23 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(A) BESCHREIBUNG: /desc = "synthetisches  
Oligonukleotid"

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

ACCAGGCGTC TCGTGGGCCA CAT

### Patentansprüche

1. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid, dadurch gekennzeichnet, daß es in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert sowie dessen physiologisch verträglichen Salze.
2. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß seine Nukleotidsequenz zu der SEQ ID NO 1 komplementär ist.
3. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß seine Nukleotidsequenz zu dem Abschnitt von Position 197 bis 9962 der SEQ ID NO 1 komplementär ist.
4. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es 12 bis 66 Nukleotide enthält.
5. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es 17 bis 46 Nukleotide enthält.
6. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es die Sequenz (5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT) aufweist.
7. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Phosphatgruppen durch Phosphothioat-, Methylphosphonat-, Phosphoramidat-, Methylen(methylimino)- und/oder Guanidingruppe(n) ausgetauscht sind.

8. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es eine terminale 3'-3'- und/oder 5'-5'-Internukleotidverknüpfung aufweist.
9. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Oligoribo- und/oder Oligodesoxyribonukleotid, das in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder einem physiologisch verträglichen Salzes davon, neben üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen.
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Oligonukleotid-Menge so eingestellt ist, daß eine Applikation von 0,001 bis 100 mg/kg Körpergewicht erzielt wird.
11. Verwendung von Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotiden, die in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen, Abwehrreaktionen nach Transplantationen.
12. Verwendung von Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotiden, die in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen.

### Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die sich zur Behandlung von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen. Die Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide sind dadurch gekennzeichnet, daß sie in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das zellzyklusassoziierte Protein Ki-67 kodiert.



Vollständige Nukleotidsequenz der cDNA des Proteins Ki-67  
sowie die davon abgeleitete Aminosäuresequenz des Proteins

|  |      |  |        |
|--|------|--|--------|
| CTACCGGGCGAGGTGAGCCGGCGCCGCGCTCTCTCTCGCGCGCACTTTGGGTGCGACTT    | 60   | TACCATTAATAGGAGGAAGCTCATACTGAAAAAGTACATGTGCTCTGCTGCACCTACAG    | 2400   |
| GAGCAGCGGGTGCTTGACAAAGTGCGCTTTCGGGGCGGATGCTGCCAGTGGGAAGAGTTGTA | 120  | T I I I G K R A N T E K V H V P C R P Y R                      | 2401   |
| AAITTGCTTCTGGGCTTCCCTACGGATTATACCTGGCTTCCCTCACCAGATTATATCA     | 180  | AGTGCTCAAGCAACTTCATTTCGAACCAAAAAATGGACTTTAAGGAAGATCTTTTCAGGAAT | 2460   |
| (-DIRECT REPEAT BOX 1 -) (-DIRECT REPEAT BOX 2 -)              |      | V L N H N F I S H Q K M D P F K E D L S G I                    | 2461   |
| ACTTACTGTTTGAAGAAATGGGCCACGAGACCGCTTGTTACTATTCAAAGAGCGGGGGT    | 240  | AGCTGAAATTTCTCAAGACCCCGAGTGAAGGAGCAACCGCAGCTTGACAGACACATGTACAT | 2520   |
| N M P T R R L V T I K R A S G G V                              | 15   | A E H M F K T F P V K E Q P Q L T S T C H I                    | 2521   |
| CGACGGTCCCACTTTCCCTCGAGCCTCAGCACTGCTTGTTTGAAGGGGATTTGAAGT      | 300  | CGCTATTTCAAATTCAGAGAATTTGCTTGAAAAAGAGTTTCTAAGGAAGCTGATCCAGGAA  | 2580   |
| D G P H F P L S L S L S T C L F G R G I E C                    | 35   | A I S H S E N L L G K Q P Q G T D S S G E                      | 2581   |
| TGACATCCGCTATCCAGCTTCTCTGTGTGTCAAAAACAACATTGCAAAATTGAAATCCATGA | 360  | AGAAGCTCTGCTCCCACTCGAGAGGTTTGGAGGAAATGTTTCTTCAGTGCACAGAA       | 2640   |
| D I R I Q L P V V S K Q M K I E I N E                          | 420  | E P C L F P S S E S F P G H V F T S S A Q M                    | 2641   |
| CGAGGAGGCAATATACATAAATTCAGTTCACAAATCCAAACAAGTAATAGGGTCTGT      | 480  | BEGIN OF THE 16TH EXON 13 [-----]                              |        |
| Q R A I L H N F S S T M P T Q V N G S V                        | 75   | TCGAGCAAGGACGACATCTGATAAATGCTCTGAAGCGCTCTCTTAAAGACGCGATGAT     | 2700   |
| TATTTGATGAGCCTGTACGGCTAAAAACGTGAGATGTAAATACTATTATTGATGCTCTCT   | 480  | A A K Q P S D K C S A S P P L R R Q C I                        | 835    |
| I D E P V R L L X H N G D V I T I I D R S F                    | 95   | TAGAGAAATGGAAGACGTAGCAAAACGCCACGGAACACCTACAAAAATGACTTCTCTGGA   | 2760   |
| CAGGTATGAAATGAAAGTCTTCAGAAATGGAAGGAAGTCAACTGAAATTTCCAAAGAAAT   | 540  | R E N G N V A K T P R N T P R N T Y K M T S L E                | 855    |
| R Y E N S S L Q N G R K S T F P R K I                          | 115  | GACA AAAACTTCAGATACTAGACAGACCGCTTCAAAACAGTATCCAGTGTAAACAGGT    | 2820   |
| ACGTGAACGAGCGCAGCAGCTGGTGTCTCAAGATTAGCTTCTCTCTGACGCTGATGA      | 600  | T K T S D T E T E P S K T V S T V N H R S                      | 875    |
| R E Q C T P A R R V S S R S S D D D D                          | 135  | AGGAAGGCTTACAGAGTTCAGGAATATACAGAAGCACTGCTGTGGAAAGTAAGAGTGAAGA  | 2880   |
| GAAGGCTCAAGATTCCAGGCTTATCAAAATCACTGAAGGAAGGTTTCAGGAAGTCC       | 660  | G R S T E P R N I Q K L P F S S E K S E                        | 895    |
| K A Q D S K A T S R T E G K V S G H A P                        | 155  | AACA AATACAGAAATTTGAGTGCACTCTTAAAAAGAGGTCAGAAAGGCAACACTACTACA  | 2940   |
| BEGIN OF EXON 7 (EXON 10 IN THE SHORT TYPE ED) [-----]         |      | T N T S I V S C I L K R Q Q K A T L L Q                        | 915    |
| CGGTGACATATCAAGAAATGCAAGAGACGAGTCCGACGACTCAAAAGACAGTGT         | 720  | ACAAGAGAGAGGAAGGAGATGAAGAAATAGGAAGCACTTTTGAGACATATAAGGAAAA     | 3000   |
| Q V H I X N V K E D S T A D S K D S V                          | 175  | Q R R E G E N K M I E R P P E T Y K E N                        | 935    |
| TGCTCAGGGAACAACATATGTTTCTTCTCAGAACATGCTGCAGTAATGGCAGAAATGC     | 780  | TATTTGAAATTAAGAAAGACGATGAAAGATGAAGCAATGAAGAGATCAAGAACTTGGG     | 3060   |
| A Q G T T M V N S S E H A G R N G R N A                        | 195  | I E L K E W D E K M K A M K R S R T W G                        | 955    |
| AGCTGATCCGATTTGCGGATTTAAAGAAATTTCCAGCGTTAAATAGTAGCGCGTTA       | 840  | CGAGAAATGTGCACAAATGTGCACTGCAGACGCTTCAAGAGCTTGCTGTATACAGAACT    | 3120   |
| A D P I S G D T T K E I S S V K L V S R Y                      | 215  | Q K K C A P M S D L T D L K S L P D T E L                      | 975    |
| TGGAGAAATGAAGCTGTTTCCCACTACAAATGCTTGACATAGCAAAAGAAATGAATC      | 900  | CATGAAGACAGCGGACGTGGCCAGAAATTCCTTCAAAACCAAGATCATGCCAAGCGACC    | 3180   |
| G E L K S V P T T C Q C L D N S K K K N S                      | 235  | M K D T A R G O N L L Q T Q D H A K A P                        | 995    |
| TCCCTTTTGGAGCTTTATGAGCTCAGTGAAGAAAGATGGATGTAAAAATCAACAAAAGA    | 960  | AAAGAGTGAAGAAAGGCAAACTACTAAAACTGCGGACTTATCAACAGCAGAAACAT       | 3240   |
| P F W K L T S S V K K S L D T V K S Q K S                      | 255  | K S E K K I T K P C Q S L Q P E P I                            | 1015   |
| AAATGTCTACAGATTGTAGAAATTTGGATTCAAACTGATTACGCAACAGAGAAGA        | 1020 | AAACCCCAACACACAAAGCAACAGTGAAGGCACTCTGGGGAAGATGAGTGTGAA         | 3300   |
| N V L Q Y C R K S G L Q T D Y A T E K E                        | 275  | N T P T H T K Q Q L K A S L G K V G V K                        | 1035   |
| AAGTGCTGATGTTTACAGGGGAGACCCAACTGTTGGCTTCCGCTAAGTCAGAGCAAAA     | 1080 | AGAAGAGCTCTAGCAGTCCGAGATTTCACAGGACGCTCAGGGAAGACCACGACAGCCA     | 3360   |
| S A D G L Q G S T Q L L V S R K S R P K                        | 295  | S E L L A V G G K F T T S G G E T T H T H                      | 1055   |
| ATCTGTGGGAGCGCGCAGCTGTGGCAGAGCTGCTTCACTGTAAGCAAGAGCTTGACCA     | 1140 | CAGAGAGCAGCAGGAGATGGCAAGAGCATAGAACGTTTAAAGGATCTCTCAAAGCAGAT    | 3420   |
| S G G S G H A V A P E S A P E Q E L D Q                        | 315  | R E P A G D G K S I R T P K R S P K Q I                        | 1075   |
| GAACAAGGGGAAGGAAGAGACGTGGAGTCTGTTACAGCTCCCGCAAGCGCTGTGGGGCC    | 1200 | CCTGGACCCAGCAGCCCGTGTAACTGGAATGAAGAAAGTGCCCAAGAACGCTTAAGGAAGA  | 3480   |
| M K G K G R D V S V Q T P S K A V G A                          | 335  | L D P A A R V T G M K M K W P R T P K S E                      | 1095   |
| CAGCTTCTCTCTATGAGCGCGCTAAAAAGAACCCCTGTACAAATTTACAGAGCAACA      | 1260 | GGCCCTACTAGAAGACCTGGCGGCTTCAAGAGCTTCTTCAGACACAGGACCTGCTTC      | 3540   |
| S F P L T L Y E S V K A M K E T P V Q Y S Q Q Q                | 355  | A Q S L E D L A G F P R S L F Q T P G P S                      | 1115   |
| AAATCTCCCAACAAACATGAAGCAAGAGCTGTATATCTACTGTAGAGAAGAACTGT       | 1320 | GTAGGAATCAATGACTGTATGAAGAAATACCAAAATGCGCTGCAAAATCTTCCACACAGA   | 3600   |
| N S P Q K H N K D L Y T G R R R S V                            | 375  | S E S M T D E K T T C I A C R K S P P P S                      | 1135   |
| GAATCTGGGTAAGAGTGAAGGCTTCAAGCTGTGTATAAACTCTTACTCCCGAAGCT       | 1380 | ATCAGTGGAACCTCAACACAGCAAGATGCGCTTAAGAGAGCTTCAAGGAAGTCAGAA      | 3660   |
| L V K S E S G P K A G D K T L T P R K L                        | 395  | S V D T P T S T K Q W P K R S L R K A D                        | 1155   |
| TTCACTGAAATGGAACACAGCTTAAAGTGAAGATGACGCTGACTCTGCCCATAGGCC      | 1440 | TGTAGAGGAAGAATTTTACAGCTCAGGAAGCTAACCCATACGACGGGAAGCCATGCT      | 3720   |
| S T R N R T P A K V E D A A D S A T K P                        | 415  | V E S E F L A L R K L T P S A G K A M L                        | 1175</ |

Figur 1  
(Fortsetzung)

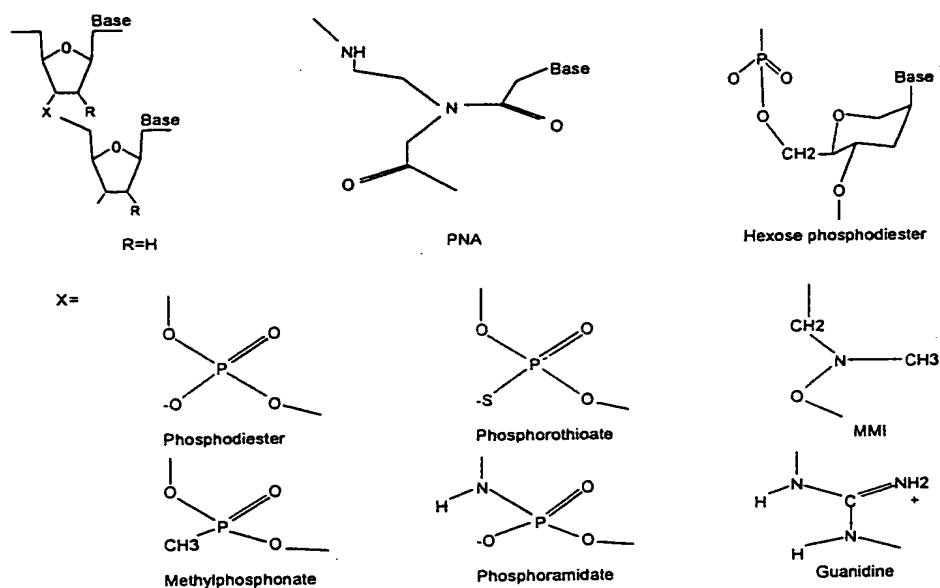
CACACAGTATGCTGACAAAGCCAGGACTCAGGAGAAATACCAAAATAGCCTGAG 4680  
T P V C T D K P T T H E R T T K I A C N 1495  
-----] [----> BEGIN OF "Ki-67  
ATCACAAACAGACCTGAGACACCAAGAGCTCCAGCCAGCTCCAGAGAGTCT 4740  
S O P D P V D T P T S S K P O S K R S L 1515  
REPEAT" N° 5 -----]  
CAGGAAAGTGGACGTAGAAGAAATCTTCGCACTCAGGAAACCAAGACCATCAGCAG 4800  
R K V D V E E S P P A L E R T P S A G 1535  
[----> BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE-----]  
CAAAAGCATGACACCAACCAAGCAAGTAACTGGTGAAGAAACATCAGCAATTTAT 4860  
K A M H T P E P A V S G E K N I T A F M 1555  
GGAACTCCAGTCCAGAACTGAGCTGACAGAGAACTTAAGTGGCAGCAAGAGCGCT 4920  
G T P V Q K L D L T E H L T G S K R R L 1575  
ACAACTCTTAAGGAAAGGCCAGGCTTGAAGAGCTGGCTGGCTTTAAAGAGCTCT 4980  
Q T P K E R A Q A L E D L A G F K E L P 1595  
-----] [----> "Ki-67 MOTIF" N° 5 -----]  
CCAGACAGGCTCAGACTGAGGAATCAATGACTAAGCATAAAGCTCCAAAGTACGCTG 5040  
Q T R G H T E S M T N D K T A K V A C 1615  
[----> BEGIN OF "Ki-67  
CAAACTCTTCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCA 5100  
R S Q P D L D K N P A S S K R R L K T 1635  
REPEAT" N° 6 -----]  
ATCTCTGGGAAAGTGGCTGAAAGAAAGAGCTCTTACAGCTGGCAAGCTCAGCAGAC 5160  
S L G K V G V K E E L L A V G K L T Q T 1655  
ATCAGGAGAGACTACAGACACAGACAGAGCCCAACAGGAGTGGTAAAGAGCTGAAGC 5220  
S G E T T H T H T E P T G D G K S M E A 1675  
ATTATGAGGTCTCAAGAGAGTCTTACAGCTCAGCAGAGCTTAAGTGGCAGCAAGAG 5380  
F M S E P R Q I L D S A A S L T G S K R 1695  
GCAGCTGAGAACTCTTAAGGAAAGTCTGAAGTCCCTGAAGAGCTGGCGGCTTCATCGA 5340  
Q L R T P K G K S E V P E D L A G F I E 1715  
CCTCTTCCAGACCAAGTCCAGCAATCAAGTAACTAATGAAAGCAATCAAGAGT 5400  
L P Q T P S M T R E S M T N E K T T K V 1735  
[----> BEGIN OF  
ATCTCTGAGAGCTTCAAGCCAGAGCTAGTGGACACCCCAAGCAAGCTCCAAAGCCAGCC 5460  
S Y R A S Q P D L V D T P T S S K P Q P 1755  
"Ki-67 REPEAT" N° 7 -----]  
CAAGAGAGTCTTCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCA 5520  
K R S L R K A D T E E E P L A F R K Q T 1775  
GCCATCAGCAAGCAAGCTCAGCAGACCCAAACAGCAGTGGTGAAGAGAAAGACAT 5580  
P S A G K A M H T P K P A V G E E K D I 1795  
CAACAGCTTTTGGAACTCCAGTGCAGAACTGGCAGCCAGGAAATTTACCTGGCAG 5640  
M T P L G T P Q K L D Q P G N L P G S 1815  
CAATAGACGGCTTCAAACTCTTAAGGAAAGGCCAGGCTTGAAGAACTGAGTGGCT 5700  
N R L Q T R K E K A Q A L E S E L T G F 1835  
[----> "Ki-67 MOTIF" N° 7 -----]  
CAGAGAGCTTTCCAGACACCAAGCTGATTAACCCAGCAGCTGATGAGAACTACCAA 5760  
R S L F Q T P C T D N P T A D E K T T K 1855  
[----> BEGIN  
AAAAATACTTCCAAATCTCCGAATCAGACCCAGCGGACCCCAACAAACCAAGAGA 5820  
K I L C K S P Q S D P A D T P T M T K Q 1875  
OF "Ki-67 REPEAT" N° 8 -----]  
ACGGCCCAAGAGAGCTTCAAGAAAGAGAGCTAGAGGAAGAAATTTAGCATTGAGAA 5880  
R P E R S L L K A D V E E F L A F R K 1895  
ACTAACACATCAGCAGAGCCATGACACAGCTTAAAGCAGCAGTGGTGAAGAGAA 5940  
L T P S A G K A M H T P K P A V G E E K D I 1915  
AGACATCAACACATTTGGGAGCTCCAGTGGAGAACTGGACCTGCTAGGAAATTTACC 6000  
D I M T F V G T P V E K L D L L G N L P 1935  
TGGCAGCAAGAGAGCCGCAAACTCTTAAGGAAAGGCCAGGCTTGAAGAACTTGGC 6060  
G S K R R P Q T P K E K A L E D L A 1955  
[----> "Ki-67 MOTIF" N° 8 -----]  
TGGCTTCAAGAGCTTCTCCAGACACCAAGCTCAGCTAGGAATCAAGCTGAGCAAG 6120  
G F K E L P Q T P G H T E S M T D D K 1975  
[----> BEGIN OF  
AATCAGAGAGTATCTTCAAACTCTCCAGCAAGCAGCCAGCTCAAAAGCCCAAGAGCT 6180  
I T E V S C K S P Q P D P V K T P T S S 1995  
BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 9 -----]  
CAAGCAAGCAAGCTCAAGATATCTTGGGAAAGTAGGTGTGAAGAGAGGCTTCAAGCT 6240  
K Q R L K I S L G K V G V K E E V L P V 2015  
CGGCAAGCTACACAGAGCTCAGGGAAGACACACAGAGACACAGAGAGAGCAGGAGA 6300  
G K L T Q T S T G T H R E T A G D 2035  
TGGAAAGAGCATCAAGCGTTTAAGGAATCTGCAAGCAGATGCTGGACCCAGCAAGTA 6360  
G K S I K A P K E S A K Q M L D P A N Y 2055  
TGGAACTGGGATGAGAGGCTGGCAAGCAAGCTTAAGGAAAGGCCAATCACTAGAAGA 6420  
G T G M E R W P R T P K E E A Q S L E D 2075  
[----> "Ki-67 MOTIF" N° 9 -----]  
CCTGGCGGCTTCAAGAGAGCTTCCAGACACCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCA 6480  
L A G F K E L P Q T P D N T E E S T T D 2095  
[----> BEGIN OF  
TGACAAACTACCAAAATAGCTTCAAACTCTCCAGCAGCAAGCTCAATGAGCACTCAAC 6540  
D K T T K I A C K S P P E S M D T P T 2115  
[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 10 -----]  
AAGCAGAGAGGCGGCCCAAGCAAGCTTTGGGAAAGGATATAGTGAAGAGCTCTC 6600  
S T R R R P K T C P L G K R D I V E E L S 2135  
AGCCCTGAAGCAAGCTCAGCAGACACACAGCAGCAAGCTACGAGAGTGAAGATAA 6660  
A L K Q L T Q T T H T D K V P G D E D K 2155  
AGGCATCAAGCTTCAAGGAAAGCTCAAAAGCAAGCTTGGACCCAGCAGCAAGTGAAC 6720  
G I N V K R L D P A A S V T 2175  
TGGTACCAAGAGGAGCCCAAGACTCTTAAGGAAAGGCCCAAGCCCTAGAGAGCTTGGC 6780  
G S K R Q P R T P G G K A Q P L E D L A 2195  
[----> "Ki-67 MOTIF" N° 10 -----]  
TGGCTTGAAGAGCTCTCCAGACACCAAGTATGCAAGCCCAAGCAAGCTCAGAGAA 6840  
G L K E L F Q T P V C T D K P T T H E K 2215  
[----> AACTACCAAAATAGCTTGCAGATCTCCACAGCAGCCAGCTGGGTACCCCAACAATCTT 6900  
T T R I A C R S P O P D P V O T P T I F 2235  
BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 11 -----]  
CAAGCCAGCTTCAAGAGAGTCTCAGGAAAGCAGAGCTAGAGGAAGATCTTAGCACT 6940  
K P Q S K R S L R K A D V E E S L A L 2255  
[----> BIPARTITE NUCLEAR TARGETING  
CAGGAAACCAACCATCATAGTGAAGAAAGTATGAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCA 7020  
R K R T P S V G R A M D T P K P A G G D 2275  
SEQUENCE-----]  
TGAGAAAGCATCAAGAGCATTTATGGAAGCTCAGCTGAGCAAGTGGACCTCCAGGAAA 7080  
E K D M K A F M G T P V Q K L D L P G H 2295  
TTTACCTGGCAGCAAAAGATGGCCCAAACTCTTAAGGAAAGGCCAGGCTTGAAGA 7140  
L P G S K R W P Q T P K E K A Q A L E D 2315  
CCTGGCTGGCTTCAAGAGAGCTTCCAGACACCAAGCAAGCTAGCAAGCCAGCTTATGA 7200  
L A G F K E L P Q T P G T D K P T T D E 2335  
[----> BEGIN OF  
GAAACTACCAAAATAGCTTCCAACTCTCCAGCAAGCAGCAGCTGAGCAAGCCAGCAAG 7240  
K T T K I A C K S P O P D P V D T P A S 2355  
[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 12 -----]  
CACAAGCAAGCGGCCCAAGAGAACTTCAAGAAAGCAGCAGCTAGAGCAAGATTTTAGC 7320  
T K Q R P K R M L R E A D V E E 2375  
[----> BIPARTITE NUCLEAR TARGETING  
ACTCAGGAAACCAAGCAAGCTCAGCAGCCAGGCAAGCTGAGCAAGCTGAGCAAGTAA 7380  
L R K R T P S A G K A M D T P K P A V S 2395  
SEQUENCE-----]  
TGATGAGAAAGATATCAACACATTTTGGAAAGCTCCAGTGGCAGAACTGGACCTGAGG 7440  
D E R M I N T F V E T P V Q K L D L G 2415  
AAATTTACCTGGCAGCAAGAGAGCAGCAGCAAGCTTGAAGAAAGGCTGAGGCTTGA 7500  
M L P G S K R Q P Q T P K E K A E A L E 2435  
[----> "Ki-67 MOTIF" N° 12 -----]  
GGACCTGGTGGCTTCAAGAACTCTTCCAGACACCAAGCTCAGCTGAGCAAGCTTGAAG 7540  
D L V G F K E L P Q T P G M T E S S M T 2455  
TGATGAGAAAGTCAAGCAAGTATCTGTAATCTTCCAGCAAGCTGAGCAAGCTTGAAG 7620  
D K I T E V S C K S P Q P E S P K T S 2475  
[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 13 -----]  
AAGAGCTTCAAGCAAGGCTCAAGATACCCCTGGTGAAGAGCTGAGCAAGAGAGCC 7680  
R S S K Q R L K I P L V K V D M K E E P 2495  
CCTAGCAGTCCAGAGCTCAGCAGCAGCTACAGGAGAGCTACCCAAACACACAGAGCC 7740  
L A V S K L T R T S G E T T Q T H T E 2515  
AAGCAGAGATAGTGAAGAGCTCAAGCGTTTGAAGAGCTTCAAGAGCAGATCTGAGACC 7800  
T G D S K S I K A F K E S P K Q I L D P 2535  
AGCAGCAAGTGTAACTGGTGGAGGAGGAGCTGAGAACTGTAAGGAAAGGCCCGCTGC 7860  
A A S V T G S R R Q L R K E K A R A 2555  
[----> BEGIN OF  
TCTAGAGAGCTTGGTGGCTTCAAGAGAGCTTCTTCCAGCAGCAGCTCAGCTGAGAGT 7920  
L E D L V D P K E L P S A G H T E S 2575  
[----> "Ki-67 MOTIF" N° 13 -----]  
AATGACTATTGAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAG 7980  
M T I D K N T R T P C K S P P P E 2595  
[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 14 -----]  
CACTGCCAGCAGCAAGAGAGTGGCCCAAGAGAGCTTCCAGGAAAGTGAAGAGAGGA 8040  
T A T S T K R C P K T R P R K E V K E 2615  
GCTCTCAGCAGTGGAGGCTCAGCAAGCTCAGGCAAGGAGCAGCAGCAGCAAGAA 8100  
L S A V E R L T Q T S G C T H T H K E 2635  
ACCAGCAAGGCTGATGAGGAGCTCAAGATTTGAAGCAAGCTGCAAGAGAAAGCAAA 8160  
P A S G D E G I K V L K Q R A K K P M 2655  
[----> BIPARTITE  
CCCAGTGAAGAGCAAGCAGCAGGAGAGGCAAGAGCAAGCTTGAAGAAAGGCCCAAGC 8220  
P V E S E S P S R R R P R A P K E K A Q P 2675  
NUCLEAR TARGETING SEQUENCE-----]  
CCTGAGAGAGCTGGCGGCTTCCAGAGCTTCTTCAAGCAAGCTTCCAGCAAGCTTGAAG 8280  
L E D L A G F T E L T E S G H T Q E S 2695  
[----> BEGIN OF  
[----> "Ki-67 MOTIF" N° 14 -----]  
ACTGACTCTGGCAAGGCACTAAATACCTTGGCAATCTCCCCCACTGAAGAGTGGTAGA 8340  
L T A G K A T K I P C E S P L S V D 2715  
[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 15 -----]  
CAGCAGCAGCAGCAGCAAGAGAGCTTCCAGCAGAGCTTGGCAGAGGCTTGAAGTAAAGA 8400  
T A S T K R R L R T R V Q K V K E 2735  
AGAGCTTCCAGCAGTCAAGTTTACACAAACATTCAGGCAAGCAGGATGAGCAGAAAGA 8460  
E P S A V K F T Q T S G E T T D A D K E 2755  
ACCAGCAGGTGAAGATAAGGCAATCAAGCATTTGAAGAAATCTGCAAAACAGACCCGGC 8520  
P A G E D K G I K A L K E S A K Q T P A 2775  
TCCAGCAGCAAGTGTAACTGGCAGGAGAGAGCCCAAGAGCAAGCTCAGGGAAGGTGCCA 8580  
P A A S V T G S R R R P R A P R E S A Q 2795  
[----> BEGIN OF  
AGCCATGAAGAGCTAGCTGGCTTCAAGAGCAGCAGCAGCTTCAAGTGAAGAAATCAAT 8640  
A I E D L A G F R D P A A G H T E S M 2815  
[----> "Ki-67 MOTIF" N° 15 -----]  
GACTGATGAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCA 8700  
T D D K T T K I P C K S S P E L E D T A 2835  
[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 16 -----]  
AACAAGCTTCAAGAGAGCGGCCAGGAGAGCTGCCCAGAAAGTGAAGTGAAGGAGGAGCT 8760  
T S S K R R P R T R A O K V E V E S E L 2855  
GTAGCAGTGGCAAGCTCAGCAAGCTCAGGCGGAGCAGCAGCAGCAGCAAGAGCC 8820  
L A V G K L T Q T S G E T T H T D K E P 2875  
GGTAGGTGAGGCAAGGCAAGCAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAG 8880  
V G E G R G T K A F K Q P A K R N V D A 2895  
[BIPARTITE NUCLEAR  
AGAAGATGTAATGGCAGCAGGAGAGCAGCAGGAGCAAGCTTGAAGAAAGGCCCAAGCCCT 8940  
D V I G S R R Q P R A P R E K A Q 2915  
TARGETING SEQUENCE-----]  
GGAAGAGCTGGCAGCTTCCAGAGAGCTTCTTCAAGCAGCAGGCGCAGCTGAGGAGTGGC 9000  
E D L A S P Q E L S Q T P G H T E L A 2935  
[----> "Ki-67 MOTIF" N° 16 -----]  
AAATGGTGTCTGTATAGCTTTCAAGCGCTTCAAGAGCAAGCAAGCTGAGAGTGAAGAAC 9060  
N G A A D S P T S A P R Q T P D S G K P 2955  
[----> END OF "Ki-67 REPEAT" N° 16

(Fortsetzung)

|   |       |
|---|-------|
| TC TAAAAATATCCAGAAAGAGTCTCTTGGGCCCCATAAGTAGAACCCCTGGAGAGAGTGTT  | 9120  |
| L K I S R R V L K R A P K A V F P V C G D V V                   | 2975  |
| AAGCCACAGAGACCTGTGTAATACCAAGGCAAGGCAACACTTCTGCGCCCCACTGCC       | 9180  |
| S T R D V P V K S Q S K S N T S L P P L P                       | 2995  |
| CTTCAAGAGGGGGAGTGGCAAGATGGAAAGCTCACGGGAACCAAGAGGCTCGCGTGCAAT    | 9240  |
| F R R G G G K D G S V T G K S R L R C M                         | 3015  |
| -----BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE----                   |       |
| GCCAGCACAGAGAAAATTGTGGAGAGCTCCAGCCAGCAAGCAAGAGAGGGTGTGCTCC      | 9300  |
| P A P E E I V E S L P A S K Q R V A P                           | 3035  |
| -----   |       |
| CAGGGCAAGAGGCAATCATCCGAACCCGTGTCATCATGAAGAGAAGTTTGAGAGTCT       | 9360  |
| R A R G K S E S P V I V H R S L L R S                           | 3055  |
| -----] ATP/GTP-BINDING MOTIF                                    |       |
| TGCAAAAAAGAAATTAAGCTCGGAAGCACTGACAGCAAGACATGAAACCAACAAAGA       | 9420  |
| A K R I S F A S E L S N D N K T K N E                           | 3075  |
| GGAAACAAATACAAAGCTCGGTGCTGAAATAAGGGAATATCCCTGCTCCAGAG           | 9480  |
| E H K L Q D S V P N E N K G I S L R R R                         | 3095  |
| CCAAAGTAAGACTGAGGCAGAACCAAACTAGGCTCTTTGTATTAGCAAGAAAGAT         | 9540  |
| Q D K T E A E Q Q I T E V V L A R I                             | 3115  |
| AGAAATAAACAGAAATGAAAGAGGCCATGAAGACCTCCCAAGAGATGGACATTCAGAA      | 9600  |
| E I N R N E K K P M K T S P S E M D I Q                         | 3135  |
| TCCAGATATGGAGCCCGGAACCCCATAGGACAGAACTACTGAGAACAAAAGGTG          | 9660  |
| P D D G A R K P I P F R A S K R C                               | 3155  |
| -----BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE----                   |       |
| CTTGAGGCTGCTAGACAGCATGAGACTCCGAGCTAAGCTGCGCAGAGAGAGCGGAG        | 9720  |
| L R S A R Q N E S S Q P K V A E S G G                           | 3175  |
| CGGAAGAGTGCAGAGGTTCTCATGCAGAAATCAGAAAGGGAAGAGAGCAGGAAATTC       | 9780  |
| Q K S A K V L M Q N Q K G K G S A G N S                         | 3195  |
| AGACTCCATGTGCTGAGATCAAGAAAGCAAAAAGCCAGCGCTCGACGACGATCTGGAA      | 9840  |
| D S M C L R L S R K T K S Q P A A S T L E                       | 3215  |
| GAGCAAAATCTGTGACAGAGTAACCGGGAGTGTCAAGAGGTGTGACAGAAAATCCAAGAA    | 9900  |
| S K S V Q R V T R S V K R C A E N P K K                         | 3235  |
| GGCTGAGGACAAATGTGTGTCAGAAATAAACACCGAGAAGCTATAGGACAGTGAAGA       | 9960  |
| A E D N V C V K K I T T R S H R D S E D                         | 3255  |
| TATTTGACAGAAAAATCGAACTGGGAAAAATATAATAAGAGTTAGTTTGTGATAAGTCT     | 10020 |
| I   | 3256  |
| AGTGCAGTTTGTGCTATAAATTACAAGTGAATCTGTGAAGTAAGGCTGTCACTGTGCTTA    | 10080 |
| ACGGGAGAAAAAATTTGGATTCTGTGGGCTGTAATCGGCTTCATAAACTCACTGGGAGCA    | 10140 |
| CTGTCTGGGCTCTGGACTAGAAATGATGAACCGGGGGCTTGTGAAGAGTCTCTGGGC       | 10200 |
| CAAGGTTTGGCTCTCAGCTTTGTCAGAAATGAAGCTCTGAGGCTGTCTCAACCAACAGCCAC  | 10260 |
| CTCAGCAGCAAGCTTAAGCTGTGACACTTGCCACACTGTGTGCTGCTTTTGGCTGATGTT    | 10320 |
| CTTCAGGGCAGCGGTGCGAGGAACAACTATCTGTGTCTGTCCCAACCTGAGGACGCGACT    | 10380 |
| GTTAAACACGAAATAGATGTAAGCGCAGCAAGATGAGGACTTACAAGATCTGTGCTTT      | 10440 |
| CAATGGGCGGGGGCTTTGGTCCCCAAAATAAGGCTATTGACACTTGCACAGCAGAGCTG     | 10500 |
| CTATTTTTGTGTGCTCTTTGCTTTGAAAATAAGATCTCTGTGAGAGTACTGCT           | 10560 |
| GAGGCACATCTTTAGGACCAAGAGTGAAGTCTGCTTCAAGTACTGTGAGAGTACTGCT      | 10620 |
| GAATCTCCAGGCTCTCGAGGCTGTGGCCCACTACAGACTCAAACTGCGCTCTAATCTCCAG   | 10680 |
| TTTCTGCTCATTTGAAGACTCTCGGAAGTTTACTGCGCTGTGCTCCGCTGCTTTCTTTCT    | 10740 |
| ACTCATCTGCGGACCGCGATCGACCCAGTATGAGGAGATGACACAGCTACTCTGTAAAGC    | 10800 |
| ATCATATCTGCTTGAGAGAGACTGAGGCATCAGCAGCTCTCAGCCAGCAATTTCAAGATCGTT | 10860 |
| CTCTGTAGCGCGCTGCGCTCGGAAATCTGCTTTGAAGCCAGACATCTTCTCTCAGCTTCA    | 10920 |
| GACTTTGTAGATATAATCGTGTCACTTCAATTTCACTTTTCACTTTGCCCTCTGCTCTCT    | 11000 |
| TGTGTTCCGCAAAATCAGAAATAGCGCGCCATCCCCAGACTCACTGCTGTGATTTCTCTCC   | 11040 |
| CATTCAACCCACTTGGCAGGTGCAAGTGTGAGGATGTGGCAGCAGACAGAGGTAGCTGTGCC  | 11100 |
| CAAAATGTGCGCTGTGCGGGCAGTGCCTCTGTCTCCAGCTTTGTTTTCCTGCTGTGCGG     | 11200 |
| GGGAGCAGCGGTGAGCATCTAATAATCTGTGTAAGTAAGTCAGAAATCAGCGGTACTACT    | 11280 |
| TGTACTATATTGCTGCTGATAGTGGGTTCTACAGCTGTCTGCTGAGGAGTCTGAGGAG      | 11340 |
| ATGACATCTGTGTTGAGGAGGAGGAGATAGAAATGAAATGAGGAGGAGGAGGAGTCTGAGG   | 11400 |
| ACAGGGGCTGCTGCTGAGGAGTCTGAGGAGTCTGAGGAGTCTGAGGAGTCTGAGGAGTCT    | 11460 |
| AGATCTGCTTACGACAGGCACTTTGGAAGCTGTGAGGCTATAAATGCTCTCTTCTTACTGT   | 11520 |
| AGGCCACAGCTCAAAATCTTCAGTAGAAGTGTGCTATGATCAAGTGTGTTCTTAACATCTA   | 11580 |
| CGACTTAGTAGTAATATGAACCTCCATACAGAAAATAATCTTCAGGCAATATGCGCTGGGA   | 11640 |
| TGGAATATTCTGTTTAGTAGTAAGAACTCTTTAGAGTGTGAGCTCTCAACGAGAAATCTTGC  | 11700 |
| TGAAGATATGCGACCTTTTGTACAACTCTGTAAGTAGACATATTCAAGCAGACCGCTAAG    | 11760 |
| GTGCTGTTTTCATTTTACAGGGGCTGTGATGATGGGTTAAAAATGTTCAATTTAAGGGCT    | 11820 |
| CCCGGTGTTTAAATAGATGAACCACTCATCTACACAACTCTCTGTGACTGCGGGGAGGGA    | 11880 |
| GAGATCTGACAAATATGCGCATCTCCCTTAGGCTAGACTGGATTGAGAAACAAATACCCAC   | 11940 |
| CCATTTCCCACTAGTATGTGTGAATCTTCTGTGAGCTTCAAGTTTCCAAGTAATTTCAATGT  | 12000 |
| AATAGGACATTTCCCATATAATACAGCTGTTTCTTACTTTTCTGCGCTCCAGGGGCTGCT    | 12060 |
| AGTGTGCTCCCCAGCTCTCTGGGCTTTCTTACACTAACTGTGTAGCTACAGTCTGCT       | 12120 |
| GCCTCTGCTTAGGACGCGCCCTCCCAACCCACACACTCTGCGCTGTGTTTCTGAGGAG      | 12180 |
| ACTTTTCCGCAACGCGCCCAAGATATCTTCACTGCTGCTGCTGCTGCTTGTGAGGAG       | 12240 |
| CTTCTGCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT   | 12300 |
| ATAATGAGTTCTGCGCTCTCTCTCTGCGGGTGTGAAGTTTGTTCATCTAGGGCGGCACT     | 12360 |
| GTATTTCTCGTGCTACTGTATCCCACTGACCCAGCCAGGAGATGTCCAATAAGATATGTG    | 12420 |
| ATGAAATGTGCTT   | 12493 |

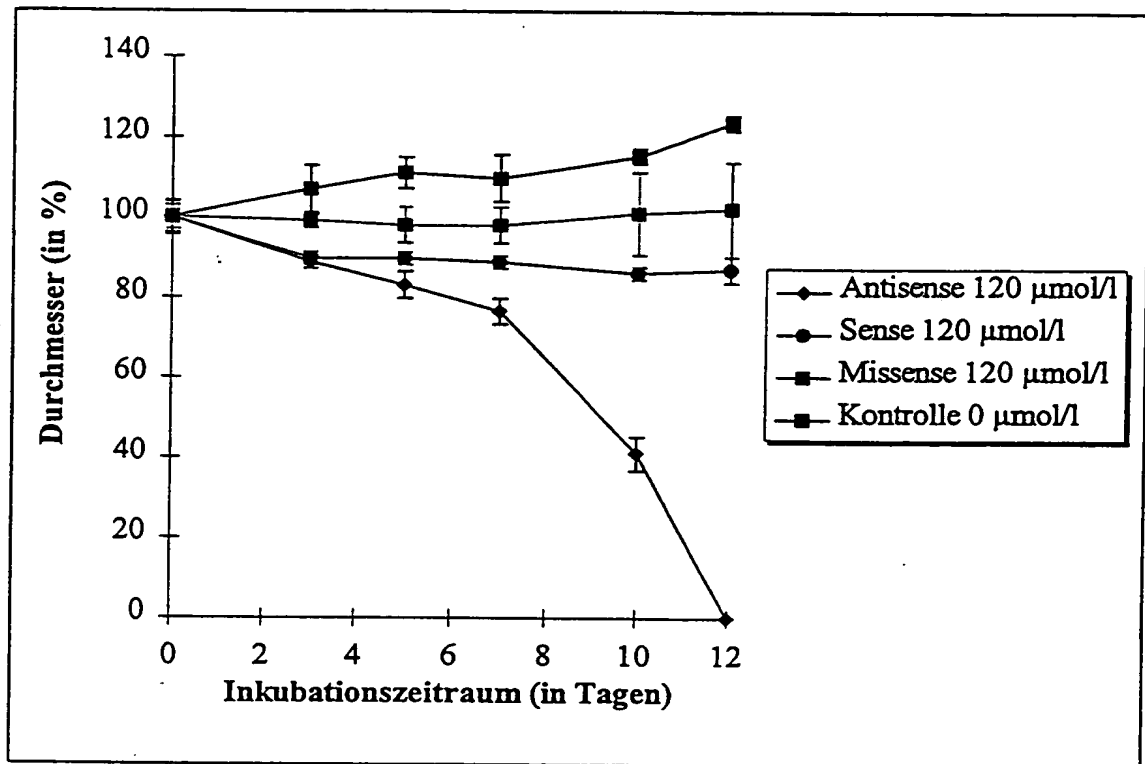
Figur 2

# Struktur zucker- und phosphatmodifizierter Oligonukleotide



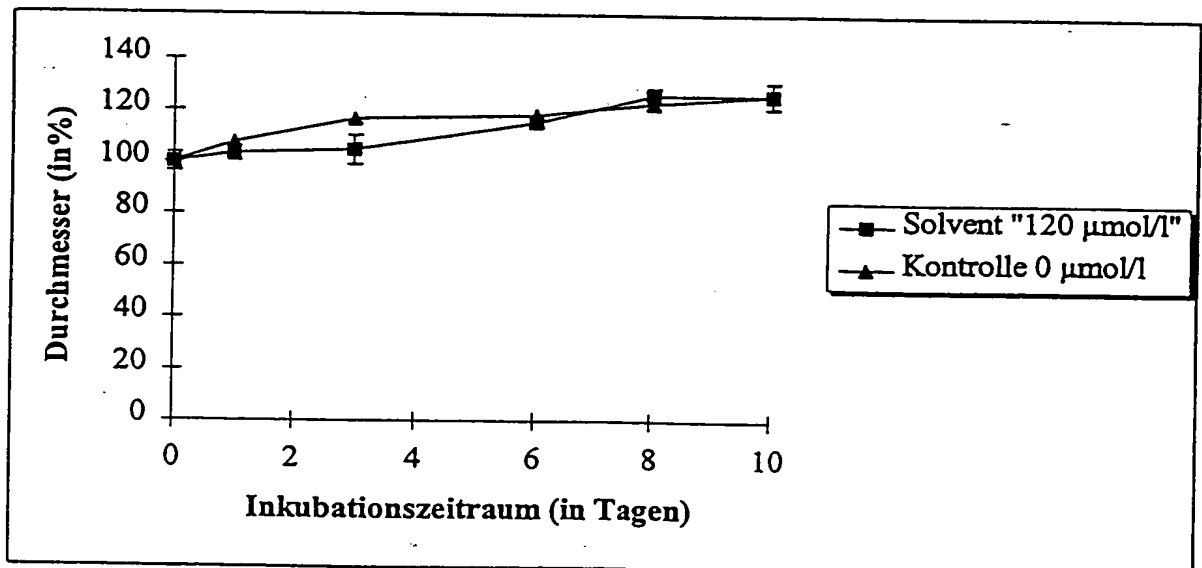
Figur 3

Einfluß von Oligonukleotiden auf RT4 Zellen



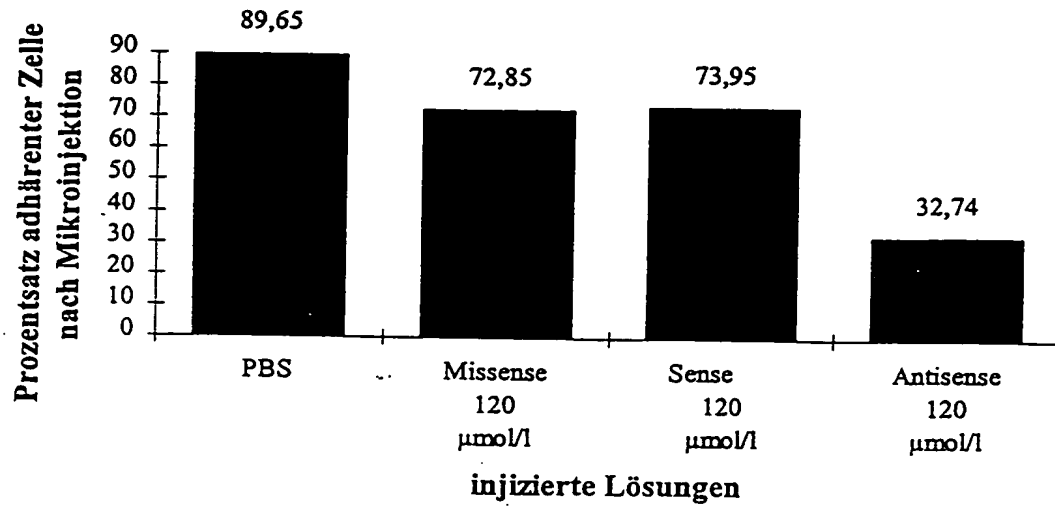
Figur 4

Einfluß des Lösungsmittels auf RT4 Zellen  
(Negativkontrolle)



Figur 5

Einfluß von Oligonukleotiden auf RT4 Zellen  
bei Mikroinjektion



Figur 6

Einfluß von Oligonukleotiden auf J82 Zellen

